

Thoraxchirurgische Ergebnisqualität beim Lungenkarzinom

Auswertung der einrichtungsspezifischen Daten
des Tumorzentrum Erfurt e.V.
von Patienten mit einem Lungenkarzinom,
die von 1992 bis einschließlich 2006
durch die Klinik für Thoraxchirurgie der Zentralklinik Bad Berka
behandelt wurden

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von
Thomas Knöfel
geboren am 1. Februar 1967 in Erfurt

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. Jan Gummert

Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Krankenhausbetriebsgesellschaft Bad Oeynhausen mbH
Georgstraße 11
D-32545 Bad Oeynhausen

Univ.-Prof. Dr. med. Khosro Hekmat

Klinik für Herzchirurgie und Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
D-07747 Jena

Prof. Dr. med. Norbert Presselt

Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie
Zentralklinik Bad Berka GmbH
Robert-Koch-Allee 9
D-99437 Bad Berka

Tag der öffentlichen Verteidigung: 2. März 2010

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Adeno	Adeno-Karzinom (in Diagrammen und Tabellen)
AFIP	Armed Forces Institut of Pathology
AJC	American Joint Commitee on Cancer Staging and End Results Reporting
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
andere	anderes Karzinom (in Diagrammen und Tabellen); Karzinomentität, die keiner der aufgeführten histologischen Gruppen zuzuordnen war
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bronchoalv.	bronchoalveoläres Karzinom (in Diagrammen und Tabellen)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COPD	chronic obstructive pulmonary disease; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computer-Tomographie
cTNM	klinische und die bildgebende Diagnostik integrierende dokumentierte anatomische Ausbreitung maligner epithelialer Tumore entsprechend des TNM-Systems
DCO	Death Certificate Only; Krebserkrankungen, die einem epidemiologischen Krebsregister zu Lebzeiten einer Person nicht bekannt wurden und auf deren Krebserkrankung ausschließlich die Todesbescheinigung hinweist
DDR	Deutsche Demokratische Republik
Dr. med.	doctor medicinae; Doktor der Medizin; akademischer Grad
EBUS	endobronchialer Ultraschall
et al.	ausgeschrieben et alii (Maskulinum) bzw. et aliae (Femininum) oder et alia (Neutrum); lateinisch für "und andere"
FDG	2-(18F)-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose
FDG-PET-CT	Bildüberlagerung der nuklearmedizinischen PET-Diagnostik unter Nutzung des Radiopharmakons 2-(18F)-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose mit einer konventionellen Computer-Tomographie
FEV1	Einsekundenkapazität bzw. das Volumen, welches bei forcierter Ausatmung in der ersten Sekunde gemessen wird
G (1 bis 4)	Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrad im histopathologischen Staging
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

ICPM	International Classification of Procedures in Medicine; Internationale Klassifikation der Behandlungsmethoden in der Medizin
ISS	International Lung Cancer Staging Systems
kleinzellig	kleinzelliges Karzinom (in Diagrammen und Tabellen)
L (0 bis 2)	Lymphgefäßinvasion im histopathologischen Staging
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation; Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung
M (0; 1; X)	Metastase im klinischen und histopathologischen Staging
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
N (0 bis 3; X)	Lymphknoten im klinischen und histopathologischen Staging
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer; nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
p (p-Wert)	Überschreitungswahrscheinlichkeit; Kennzahl zur Auswertung von statistischen Tests zur Beurteilung von Unterschieden entsprechend dem Signifikanzniveau (nicht signifikant, signifikant, hoch signifikant)
PE	Plattenepithel-Karzinom (in Diagrammen und Tabellen)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Bildüberlagerung der nuklearmedizinischen PET-Diagnostik mit einer konventionellen Computer-Tomographie
pTNM	histopathologisch dokumentierte anatomische Ausbreitung maligner epithelialer Tumore entsprechend des TNM-Systems
R (0 bis 2(a/b); X)	nach einer Tumorbehandlung im Patienten verbliebener Residualtumor
SCLC	Small Cell Lung Cancer; kleinzelliges Lungenkarzinom
T (0 bis 4; is; X)	Primärtumor im klinischen und histopathologischen Staging
TBC	Tuberkulose
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen; System zur Klassifizierung epithelialer maligner Tumoren nach ihrer anatomischen Ausbreitung
UICC	union internationale contre le cancer; Unio Internationalis Contra Cancrum; international union against cancer
USA	United States of Amerika; Vereinigte Staaten von Amerika
V (0 bis 2)	Blutgefäßinvasion im histopathologischen Staging
vs.	versus; lateinisch für „gegen“
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt
Gutachter.....
Abkürzungs- und Inhaltsverzeichnis	I-V
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. allgemeine Einführung	3
2.2. Äthiologie	4
2.3. Inzidenz und Prognose.....	5
2.4. Diagnostik.....	6
2.4.1. Nichtinvasives Staging	7
2.4.2. Bronchoskopie	9
2.4.3. invasives Staging	9
2.4.4. Beurteilung der funktionellen Operabilität.....	10
2.5. Therapie	12
2.5.1. Chirurgie.....	12
2.5.2. Radio- und Chemotherapie	14
2.6. Klassifikation.....	15
2.6.1. Entwicklung der Tumorklassifikation	15
2.6.2. TNM-Klassifikation.....	17
2.6.3. WHO-Klassifikation.....	18
2.7. Dokumentation	19
2.7.1. Entwicklung der Tumordokumentation.....	19
2.7.2. Ziele der Tumordokumentation	20
2.7.3. Grundsätze der Tumordokumentation	20
3. Fragestellung.....	23
4. Material und Methoden	24
4.1. Patienten	24
4.2. Daten.....	25
4.3. Auswertung.....	25

5	Ergebnisse.....	27
5.1.	Auswertung der Operationsstatistik der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka	27
5.2.	Auswertung der Daten des Tumorzentrums Erfurt	29
5.2.1.	Häufigkeiten	29
5.2.1.1.	Auswertung nach Alter bei Diagnosestellung	29
5.2.1.2.	Auswertung Alter versus Geschlecht	30
5.2.1.3.	Auswertung Alter versus Histologie.....	32
5.2.1.4.	Auswertung Alter versus Stadium.....	34
5.2.1.5.	Auswertung Alter versus Art der Resektion.....	36
5.2.1.6.	Auswertung Alter versus R-Situation.....	37
5.2.1.7.	Auswertung Alter versus präoperativer PET-CT-Diagnostik	38
5.2.1.8.	Auswertung Stadium versus Histologie	39
5.2.1.9.	Auswertung Stadium versus Art der Resektion.....	41
5.2.1.10.	Auswertung Histologie versus Art der Resektion	42
5.2.1.11.	Auswertung präoperative FDG-PET-CT versus Histologie.....	42
5.2.1.12.	Auswertung FDG-PET-CT versus Stadium	43
5.2.1.13.	Auswertung FDG-PET-CT versus Art der Resektion	43
5.2.1.14.	Auswertung FDG-PET-CT versus R.....	44
5.2.1.15.	Auswertung zur Qualität der präoperativen FDG-PET-CT-Diagnostik.....	45
5.2.1.16.	Auswertung R versus Histologie	45
5.2.1.17.	Auswertung R versus Stadium	46
5.2.1.18.	Auswertung R versus Art der Resektion	47
5.2.2.	Auswertung zum Überleben	47
5.2.2.1.	Auswertung aller in kurativer Intention operierter Patienten	47
5.2.2.1.1.	Auswertung nach dem Stadium.....	47
5.2.2.1.2.	Auswertung nach der Histologie	49
5.2.2.1.3.	Auswertung nach der R-Situation.....	50
5.2.2.1.4.	Auswertung nach einer präoperativen FDG-PET-CT-Diagnostik	51
5.2.2.2.	Auswertung in den Stadien.....	52
5.2.2.2.1.	Stadium Ia.....	52
5.2.2.2.2.	Stadium Ib.....	54
5.2.2.2.3.	Stadium IIa	56

5.2.2.2.4.	Stadium IIb	57
5.2.2.2.5.	Stadium IIIa	60
5.2.2.2.6.	Stadium IIIb	61
5.2.2.2.7	Stadium IV	64
6.	Diskussion	67
6.1.	Patienten	67
6.2.	Histologie.....	71
6.3.	Stadium.....	73
6.4.	Resektion	75
6.5.	R-Klassifikation.....	77
6.6.	FDG-PET-CT	79
6.7.	Überleben.....	80
6.7.1.	Überleben nach Alter und Geschlecht	81
6.7.2.	Überleben nach dem histologischen Tumortyp	81
6.7.3.	Überleben nach dem histopathologischen R-Status	82
6.7.4.	Überleben nach dem Stadium.....	83
6.7.5.	Überleben nach einer PET-CT-Diagnostik.....	84
7.	Schlussfolgerungen	85
8.	Literatur und Quellenverzeichnis	87
9.	Anhang.....	VI
9.1.	Lebenslauf	VI
9.2.	Danksagung	VIII
9.3.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	IX

1. Zusammenfassung

Thoraxchirurgische Kliniken sind aufgrund von in den letzten zwanzig Jahren geänderten gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen in Deutschland kaum mehr in der Lage, selbst den Langzeitverlauf der von ihnen behandelten Lungenkarzinompatienten zu verfolgen. Sie übermitteln jedoch zunehmend die behandlungsspezifischen Daten ihrer Patienten an regionale klinische Krebsregister.

Die veröffentlichten Auswertungen von klinischen Krebsregistern und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland haben gezeigt, dass sich anhand der von vielen Behandlern übermittelten Daten Aussagen zur regionalen und überregionalen Häufigkeit und der Prognose einzelner Krebserkrankungen treffen lassen.

Die Bedeutung des Daten-Pools der regional agierenden klinischen Krebsregister für die Beurteilung der Ergebnisqualität von Lungenkarzinompatienten wird allgemein unterschätzt. Bei einer entsprechenden Kooperation und geeigneten Datenauswertung kann ein solcher Daten-Pool das Versorgungsspektrum und die Qualität der meldenden Einrichtung sehr gut beschreiben.

Um diesen Pool nutzen zu können, ist es sinnvoll, die Daten auch bei einem überregionalen Einzugsgebiet standardmäßig an das für die Region der Klinik zuständige Krebsregister weiterzuleiten. Dadurch lassen sich Doppelerfassungen und Fehler im Datenabgleich mit anderen Tumor- oder Sterberegistern vermeiden. Nur eine hohe Melderate kann die mit der Patientenerfassung verbundene Selektion minimieren und stellt so die Vergleichbarkeit zu anderen Thoraxchirurgien her.

Der Stellenwert eines metabolischen Stagings für das Überleben insbesondere von thoraxchirurgisch behandelten Lungenkarzinompatienten ist in Deutschland bisher nicht ausreichend belegt und eine entsprechende präoperative FDG-PET-CT-Diagnostik wird von den klinischen Krebsregistern nicht dokumentiert. Bestenfalls fließt diese mit in das klinische Staging ein.

Am Beispiel der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka konnten wir zeigen, dass die routinemäßig von klinischen Krebsregistern erfassten Daten operierter Lungenkarzinompatienten durchaus geeignet sind, die Ergebnisqualität zu beschreiben. Als Voraussetzung für die Beurteilung einer medizinischen Einrichtung muß allerdings die Rate der an klinische Krebsregister gemeldeten Patienten bekannt sein.

In einem Zeitraum von 15 Jahren haben wir an der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka zwischen 1992 und 2006 insgesamt 2693 Patienten mit einem Lungenkarzinom in kurativer Intention operiert. In dieser Arbeit wurden die Überlebensdaten von den 1336 Patienten, die dem Tumorzentrum Erfurt e.V. als zuständigem klinischem Krebsregister gemeldet worden waren, ausgewertet. Dies entspricht einer Melderate von 49,6%. Die Melderate stieg von anfangs unter 10% auf zuletzt über 90% an.

Eingeschlossen waren alle Patienten, deren Behandlungsintention kurativ gewesen ist inklusive solcher mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom (3,9%) und im Stadium IV (9,6%).

Neben den routinemäßig übermittelten üblichen personen- und erkrankungsspezifischen Daten wurde dem Tumorzentrum Erfurt e.V. zusätzlich nachgemeldet, ob und wann bei einem unserer Lungenkarzinompatienten die an unserem Hause seit 1998 verfügbare FDG-PET-CT-Diagnostik zur Anwendung kam.

Hinsichtlich der Patientenauswahl nach Alter und Stadium, dem histologischen Tumortyp und dem operativen Spektrum sowie dem Einsatz moderner diagnostischer Verfahren wurde weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur gefunden.

Das Überleben unserer Patienten in den Stadien I bis III war besser als in historischen Patientenkollektiven Deutschlands und vergleichbar mit aktuell publizierten Ergebnissen anderer Thoraxchirurgien.

Unsere in kurativer Intention operierten Patienten im Stadium IV hatten keine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als im Stadium III. Patienten mit einer solitären Hirn-Metastase hatten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36% sogar eine etwas bessere Prognose als Patienten im Stadium III. Auch Patienten mit pulmonalen Metastasen hatten bei radikaler Resektion deutlich länger überlebt als in der Literatur beschrieben. Lediglich für Patienten mit einer adrenalen oder solitären Skelett-Metastase fand sich kein auf die Thoraxchirurgie zu begründender Überlebensvorteil.

Mit Ausnahme des Karzinoides hatte auch in den Stadien bzw. Unterstadien keine andere histologische Entität einen signifikanten Einfluss auf das unterschiedliche Überleben unserer operierten Lungenkarzinompatienten.

Von einer FDG-PET-CT-Diagnostik profitierten, allerdings nicht signifikant insbesondere Lungenkarzinom-Patienten, die in den Stadien IIb, IIIa und IIIb zur Operation kamen. Für Patienten im Stadium Ia zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben, wenn diese präoperativ mittels FDG-PET-CT untersucht worden waren. Dieser Umstand war anhand der an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldeten Daten nicht aufzuklären.

Wir machen dafür eine Negativ-Auslese in der solitären Rundherd-Diagnostik durch FDG-PET-CT pro operationem bei Patienten, die ansonsten nicht thoraxchirurgisch therapiert worden wären und statistische Effekte im Sinne des Will-Rogers-Phänomens verantwortlich. Hierzu sind allerdings noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Lungenkarzinom-Patienten im Stadium IV stellen ein sehr heterogenes Kollektiv dar. Im Rahmen des multimodalen Procedere kann die Thoraxchirurgie einen erheblichen Beitrag leisten, einem Teil dieser Patienten die Möglichkeit der Kuration zu eröffnen. Voraussetzung ist die interdisziplinäre Diskussion der vollständigen Befunde aller Patienten im Rahmen eines Tumor-Boards. Auch Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom dürfen hier nicht ausgeschlossen werden.

In jedem Fall hilft die metabolische Tumordiagnostik, die Indikation zur Thoraxchirurgie in allen Stadien des Lungenkarzinoms zu stellen. Mit der FDG-PET-CT-Diagnostik ist derzeit die beste diagnostische Genauigkeit zu erzielen. Inwiefern es dadurch zur Stadienmigration mit ihren statistischen Auswirkungen entsprechend des Will-Rogers-Phänomens kommt, kann auch diese Arbeit nicht abschließend bewerten.

2. Einleitung

2.1. allgemeine Einführung

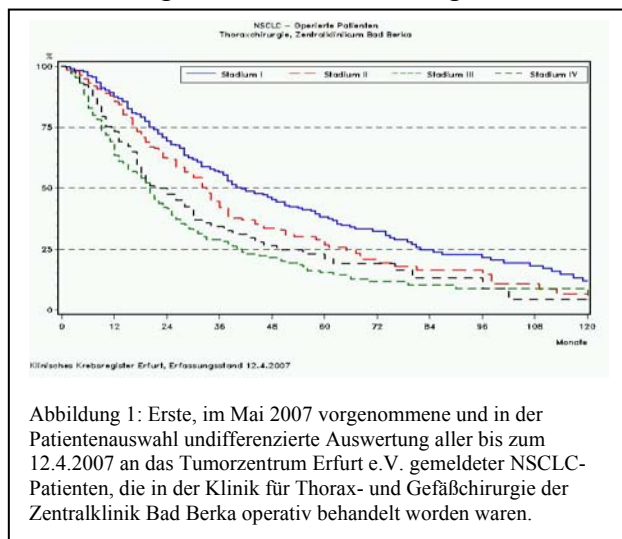
Seit mehr als 15 Jahren werden von der Zentralklinik Bad Berka GmbH für den Krankheitsverlauf von Tumorpatienten relevante Daten erfasst und an die jeweiligen klinische Krebsregister gemeldet.

Diese, auch in den neuen Bundesländern zumeist „Tumorzentrum“ genannten Register haben sich nach der Wiedervereinigung Deutschlands ab 1990 etabliert und einige Funktionen des zentralen Krebsregisters der DDR übernommen.

In den alten Bundesländern ging die Entwicklung zur Erfassung von prognose- und therapierelevanter Daten von Tumorpatienten auf die 70'er und 80'er Jahren des 20. Jahrhunderts zurück, als klar wurde, dass Krebserkrankungen multifaktoriell bedingt sind und sich Verbesserungen der Heilungsraten nur mit einer ganzheitlich – interdisziplinären Betrachtung erreichen lassen, die die Bereiche Vorsorge, Routine-Vorsorgeuntersuchung, interdisziplinäre Therapie und Nachsorge umfasst (Katalinic et al. 2004).

Bereits in den 50er Jahren wurde mit dem Neubau der Klinik für Lungenkrankheiten und Tuberkulose in Bad Berka ein überregionales Zentrum zur Versorgung von Patienten mit Lungenerkrankungen in der ehemaligen DDR etabliert. Diese Entwicklung geht auf die Schaffung von Lungen-Krankenanstalten Ende des 19. / Anfang des 20. Jahrhunderts zurück. Die Zentralklinik hatte sich durch Schwerpunktbildungen und intensive Zusammenarbeit mit Partnerdisziplinen eine besondere Wertschätzung in der Bevölkerung erarbeitet, die unter anderem auf ihren Erfolgen bei der Behandlung von Erkrankungen sowohl des Atmungs- wie auch des Herz-Kreislauf-Systems beruht.

Anfang des Jahres 2007 haben wir die Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Erfurt e.V. als zuständiges klinisches Krebsregister intensiviert. Einer der Ausgangspunkte für diese



Arbeit war die nebenstehend dargestellte und sonst nicht veröffentlichte erste Auswertung des Tumorzentrum Erfurt e.V. zum Überleben aller unserer, also auch der nicht in kurativer Intention operierten und bis dahin vom Tumorzentrum Erfurt e.V. erfassten NSCLC-Patienten.

Abgesehen vom schlechten Überleben der Patienten in den Stadien I und II überraschte uns das außerordentlich gute Überleben im Stadium IV.

Ein weiteres Anliegen bestand darin, die an unserem Haus etablierten Standards der

Behandlungsstrategien von Lungenkarzinom-Patienten inklusive ihrer Diagnostik mit den in Deutschland gegebenen vergleichen zu können.

Dabei festigte sich der Eindruck, dass es durchaus Unterschiede in der Versorgungsqualität des Lungenkarzinomes, wie z.B. Sicherheit in der Diagnose und Therapie und Ergebnisqualität, z.B. Komplikationsbreite und Langzeitüberleben sowohl im Vergleich mit historischen, als auch zu relativ aktuell aus Deutschland publizierten Daten gibt.

Diese Unterschiede speziell in Bezug auf das Ergebnis „Überleben“ aufzuarbeiten, ist Ziel dieser Arbeit.

2.2. Äthiologie

Die Risikofaktoren, die zum Lungenkarzinom führen, sind bekannt. Dabei handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, durch exogene und endogene Einflüsse bedingt.

Inhalative Noxen, an erster Stelle das Tabakrauchen, stellen die wesentliche Ursache für die Entwicklung von Lungenkarzinomen dar. Im Tabakrauch wurden mehr als 50 Karzinogene, vor allem polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nitrosamine nachgewiesen (Kohlhäußl und Häußinger 2006).

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die durch das Zigarettenrauchen konzentrierte Inhalation von α -Strahlern. α -Strahlen setzen ihre Energie in der unmittelbaren Umgebung im Mikro- bis Milli-Meterbereich ihrer Entstehung frei. Das bedeutet für inhalative α -Strahler, dass sie nahezu ausschließlich im Bronchialsystem und Lungenparenchym wirken. Pro Zigarette entspricht dies einer mittleren effektiven Dosis von $14\mu\text{Sv}$ und, bei einem Konsum vom einem pack-year, einer Strahlenbelastung der Lunge von $>100\text{ mSv}$. Die natürliche Strahlenexposition liegt in Deutschland pro Jahr zwischen 1 und 10 mSv. Eine Computertomographie des Thorax belastet mit etwa 8 mSv. Der Grenzwert für beruflich strahlenexponierte Personen liegt bei 150 mSv/a (Huster et al. 2007).

Raucher haben ein mehr als 20-faches Risiko, am Lungenkarzinom zu erkranken. Es besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung. Sowohl die täglich konsumierte Zigarettenanzahl als auch die Dauer des Zigarettenkonsums erhöhen das Risiko. Nikotinkarenz vermindert das Risiko signifikant, wenn dieses auch selbst nach 30 Jahren nicht den Level eines Nichtraucher erreicht. Inzwischen ist auch der Einfluss von Passiv-Rauchen hinreichend belegt, so dass es seit dem Jahrtausendwechsel auch seitens des Gesetzgebers für notwendig erachtet wurde, besondere Gesetze zum Schutz von Nichtrauchern zu erlassen und den Zugang zu Tabakwaren für Minderjährige deutlich einzuschränken. Etwa ein Viertel der Lungenkarzinomerkrankungen von lebenslangen Nichtrauchern werden als die Folge von Passiv-Rauchen angesehen (Kohlhäußl und Häußinger 2006).

Nur etwa ein Zehntel aller Lungenkarzinom-Patienten haben nachweislich nie geraucht, nur jeder 50. hat als alleinigen Risikofaktor das Auftreten von Tumorerkrankungen in der Familienanamnese (Kohlhäußl und Häußinger 2006, Becher und Wahrendorf 1998).

Berufsbedingte Karzinogene, vor allem Asbest, Uran, Arsen, Chrom-6-Verbindungen, Nickelmetalle, Dichlordiethylsulfid, Haloether, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Quarzstäube, aber auch ionisierende Strahlung oder Kokerei-Rohgase, verursachen nur etwa 8% der Lungenkarzinome. 5% werden in Zusammenhang mit der allgemeinen Luftverschmutzung gebracht (Kohlhäußl und Häußinger 2006).

Es hat sich zusätzlich herausgestellt, dass die Einzelrisiken nicht nur additiv zum Gesamtrisiko einer Person führen, sondern sich dieses multiplikativ ergibt.

Lungennarben, wie sie nach Lungen-TBC und anderen chronischen Lungenerkrankungen, aber auch Verletzungen entstehen können, gelten ebenso wie genetische Faktoren als untergeordnete Risikofaktoren. Eine familiäre Häufung konnte zwar nachgewiesen werden, ein erhöhtes Risiko fand sich jedoch nur für Verwandte ersten Grades (Kohlhäußl und Häußinger 2006).

2.3. Inzidenz und Prognose

Die Rate an Neuerkrankungen von Patienten mit Lungenkarzinom lag im Jahr 2004 in Deutschland für Frauen mittlerweile bei fast 13200, für Männer bei etwa 33000. Der Lungenkrebs ist damit sowohl beim weiblichen wie auch männlichen Geschlecht zur dritthäufigsten Krebserkrankung geworden. Es erkrankten jährlich mehr als 45000 Menschen in Deutschland am Lungenkarzinom (Batzler et al. 2008).

Das mittlere Erkrankungsalter ist bei Frauen und Männern nahezu gleich, entspricht dem Altersgipfel für Krebserkrankungen insgesamt und liegt bei ca. 68 Jahren.

Im Vergleich zu anderen Nationen in Europa ist die Inzidenz des Lungenkarzinomes bei Frauen in Deutschland im oberen, bei Männern im mittleren Bereich angesiedelt.

Zeitlich gesehen steigt die Inzidenz des Lungenkarzinomes bei Frauen weiterhin kontinuierlich an. Bei den Männern ist seit Mitte der siebziger bis Ende der achtziger Jahre des 20. Jahrhunderts eine mäßig rückläufige Tendenz auf hohem Niveau zu verzeichnen (Batzler et al. 2008, Bertz et al. 2006).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Lungenkrebs unabhängig vom Stadium ist schlecht und liegt für Frauen bei 14%, für Männer bei 12%. Auch der weltweite Vergleich ergibt Überlebensraten von lediglich rund 10 – 15%. In den USA war das Lungenkarzinom 2002 bei Frauen und Männern die häufigste Krebstodesursache (Kohlhäußl und Häußinger 2006, Thomas et al. 2007).

Die Inzidenzen in den Bundesländern der BRD unterscheiden sich zwar z.T. erheblich, es sind jedoch auch deutliche Unterschiede in der Erfassungsqualität und daraus resultierender -Quantität zu konstatieren. Das Saarland hat schon sehr früh auf Grund seiner geschichtlich bedingten, auf dem Bergbau beruhenden Gesetzgebung bei Krebserkrankungen einen sehr hohen Erfassungsgrad erreicht und dient heute häufig als Referenz in epidemiologischen Untersuchungen. Auch das Krebsregister der ehemaligen DDR wird gern in diesem Zusammenhang zitiert, da die Obduktionsrate hier deutlich über der im wiedervereinigten Deutschland lag und somit valide Daten über die erkrankungsspezifische Mortalität vorliegen (Batzler et al. 2008).

Die Überlebenszeit ist der einzige objektiv messbare Parameter in der Beurteilung von Tumorerkrankungen und insbesondere der Qualität ihrer Therapie.

Selbstverständlich existieren aus ethischen Gründen keine vergleichbaren Daten über den natürlichen Verlauf beim Lungenkarzinom. Aus historischen Quellen, als es weder ernstzunehmende chirurgische noch radio- oder chemotherapeutische Optionen gab und die diagnostischen Möglichkeiten ebenfalls in keiner Weise mit den heutigen vergleichbar waren, ist bekannt, dass Patienten, bei denen ein Lungenkarzinom diagnostiziert wurde, im Mittel nach 6 Monaten verstorben waren (Läwen 1951, Höpker und Lüllig 1987).

Stadien-, histologie- und nicht zuletzt therapieabhängige Betrachtungen ergeben eine erheblich differenziertere Einschätzung der Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeit. Erst dabei wird die Stellung der chirurgischen Therapie deutlich. Die Stadien I und II weisen als potentiell operabel eine deutlich bessere Prognose auf. 5-Jahresüberlebensraten von rund 60-80% für das operierte Stadium I und ca. 40-60% für das operierte Stadium II stellen bei adäquater chirurgischer Therapie den Standard des derzeit Machbaren dar (Präuer et al. 2006, Sunder-Plassmann 2006, Toomes 1998b). Im Stadium III ist es nach derzeitiger Studienlage Konsens, kombinierte Therapiekonzepte zu verfolgen. Mit unterschiedlichem Therapieansatz

variieren in der Literatur die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium IIIa zwischen 15 und 34% und im Stadium IIIb zwischen 5 und 20% (Schirren et al. 1998, Präuer et al. 2006, Thomas et al. 2007). Auch hier liegen die Überlebensraten von Patienten, die letztlich chirurgisch therapierbar waren, deutlich höher als bei denjenigen, die alleinig chemo- und/oder radiotherapeutisch behandelt worden sind. Das Stadium IV, bei dem 5-Jahres-Überlebensraten von < 5% beschrieben wurden, ist in Hinsicht auf die Bedeutung der chirurgischen Therapie wegen zu geringer Fallzahlen statistisch kaum untersucht.

Unabhängig vom Tumorstadium hängt die Prognose des Lungenkarzinoms ganz wesentlich vom histologischen Typ des Tumors ab. Es muß zunächst das kleinzellige Karzinom abgegrenzt werden, welches aufgrund seiner extrem geringen Tumorerwuchszeit und ausgesprochen frühen Metastasierungseigenschaft eine erheblich schlechtere Prognose hat als jedes nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Bittmann und Müller-Höcker 2006, Müller und Fissler-Eckhoff 1998). Es gibt allerdings gerade bei dieser Tumorentität als Domäne der Chemotherapie in Kombination mit der konsolidierenden Radiotherapie in frühen Stadien derzeit eine gewisse Renaissance der chirurgischen Therapie, da sich die 5-Jahres-Überlebensraten hier nicht wesentlich vom Nicht-Kleinzeller unterscheiden (Präuer et al. 2006, Wolf 2007).

Auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom verhalten sich die zugeordneten histologischen Entitäten und Subgruppen hinsichtlich ihrer Prognose unterschiedlich. Die Ursachen dafür liegen in ihrer unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeit, ihrem Metastasierungsverhalten und ihrer Sensibilität gegenüber den verschiedenen Chemotherapeutika bzw. der Strahlentherapie (Bittmann und Müller-Höcker 2006).

Insofern ist die strikte Unterteilung in Kleinzeller und Nicht-Kleinzeller aus thoraxchirurgischer Sicht nicht sinnvoll. Im Rahmen der weiter unten besprochenen WHO-Klassifikation wird diese Wahrnehmung vollumfänglich bestätigt.

Nicht zuletzt haben der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten mit seinen funktionellen Reserven Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung (Matthys 2001, Schulz 1998).

2.4. Diagnostik

Die Diagnostik des Lungenkarzinoms hat die Aufgabe, den histologischen Typ und die Tumorausdehnung möglichst effektiv zu bestimmen.

Entsprechend der Leitlinie „Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie ist ausgehend vom Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms eine Basisdiagnostik, umfassend die Erhebung einer qualifizierten Anamnese mit den Fragen nach bzw. der Feststellung von Symptomen, Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie Lebensqualität und Einstellung zur eventuellen Erkrankung, eine genaue klinische Untersuchung insbesondere der Thoraxorgane und der Lymphknotenstationen sowie Hinweise für Paraneoplasien und die Veranlassung von grundlegenden Laboruntersuchungen erforderlich. Unmittelbar folgend gehört die Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen nach wie vor zur Grundlage der bildgebenden Diagnostik. Das nichtinvasive Verfahren „Sputumzytologie“ stellt eine sinnvolle primärdiagnostische Ergänzung bei allen Tumoren des oberen Respiration- und Gastrointestinaltraktes dar (Toomes 1998b).

Neben der Erhöhung der Diagnosewahrscheinlichkeit werden im Rahmen dieser Basisdiagnostik bereits zur Verfügung stehende Therapieoptionen vage ein- bzw. ausgegrenzt und Befunde zur Therapiekontrolle dokumentiert.

Die weiterführende Diagnostik muß hiernach zum einen die Tumorart und das Tumorstadium möglichst genau beschreiben und zum anderen die Behandlungsmöglichkeiten festlegen (Behr et al. 2006, Drings 1998).

Aus thoraxchirurgischer Sicht haben die modernen Verfahren der Bildgebung und derer zur Beurteilung der funktionellen Operabilität herausragende Bedeutung gewonnen, so dass der als kurative Resektion begonnene und als explorative Thorakotomie beendete Eingriff selten geworden ist. Die endoskopischen Verfahren zur Bestimmung des Tumortypes sind häufig gleichzeitig bildgebend und haben damit eine besondere Wertigkeit in der Wahl des operativen Verfahrens (Behr et al. 2006).

In der Darstellung der diagnostischen Verfahren im Staging des Lungenkarzinomes darf die Qualität und Quantität des angeschlossenen histopathologischen Institutes nicht unerwähnt bleiben. Proben von Punktionen, Biopsien oder Exzisaten sollten zeitnah bearbeitet und diagnostisch bewertet werden. Insbesondere die Bedeutung einer suffizienten Schnellschnittdiagnostik auf Operationsdauer und -ausführung sind in Hinsicht Morbidität und Mortalität bisher nicht ausreichend untersucht (Wittekind und Tischoff 2004).

2.4.1. Nichtinvasives Staging

Die Kontrastmittel-Computertomographie hat im Staging wie in der Verlaufsbeurteilung von malignen Lungentumoren einen herausragenden Stellenwert, da die bei weitem Erfolg versprechendste therapeutische Option „Operation“ vornehmlich von der Tumorgroße, der lokalen Tumorausbreitung mit Lappen- oder Organüberschreitung, dem Befall hilärer und/oder mediastinaler Lymphknoten und einer eventuellen Metastasierung determiniert wird. Als Standard wurden die Kontrastmittel-Computertomographie des Thorax mit Oberbauchorganen und die des Schädels definiert.

Darüber hinaus dienen die im CT-Staging gewonnenen Informationen auch zur Planung und Therapiekontrolle von Radio- und Chemotherapien. Ergänzend sei erwähnt, dass die computertomographisch gestützte Tumorpunktion bei Lungenkarzinomen von > 2cm die Histologie in fast 90% der Fälle klären kann. Die CT ist somit das Arbeitspferd der Diagnostik des Lungenkarzinomes (Behr et al. 2006, van Kaick und Bahner 1998). Anzumerken ist jedoch, dass in der Literatur das präoperativ mittels CT gesicherte Tumorstadium nur in etwa 60% mit dem postoperativ histopathologisch gefundenem übereinstimmt (Behr et al. 2006, Häußinger et al. 2006).

In der Beurteilung der lokalen Operabilität insbesondere bei einer Infiltration ins Mediastinum und des Sulcus Superior hat die Magnetresonanztomographie Vorteile. Die Sensitivität lässt sich hier auf 80%, die Spezifität auf rund 90 – 95% steigern. Auch in der Beurteilung von computertomographisch, sonographisch oder szintigraphisch nicht sicher zu bewertenden Befunden im ZNS, der Leber, den Nebennieren und dem Skelett ist die MRT eine sinnvolle diagnostische Bereicherung ohne Strahlenbelastung (Behr et al. 2006, Knopp et al. 1998).

Die Domäne der Sonographie beim Lungenkarzinom ist die Diagnostik von Pleuraergüssen und im Zusammenhang damit stehenden pleuralen Veränderungen bzw. die Risiko-Minimierung bei der Gewinnung von Probenmaterial zur mikrobiologischen, zytologischen oder histologischen Untersuchung. Die Thoraxsonographie ist als heutzutage ubiquitär

verfügbares nichtinvasives Hilfsmittel im Klinikalltag nicht mehr wegzudenken, auch wenn ihre Bedeutung für weitgreifende thoraxchirurgische Therapieentscheidungen von den anderen bildgebenden Verfahren bei weitem überlagert wird. Die Sonographie der Oberbauchorgane gilt in Ergänzung zur Computertomographie als Standard-Staginguntersuchung zum Nachweis und der Verlaufskontrolle von Metastasen (Behr et al. 2006).

Eine Sonderstellung nimmt die endoluminale Sonographie über den Ösophagus, seit neuerem auch über die Trachea ein (EBUS). Hierbei gelingt es mit Spezialschallköpfen und entsprechender Erfahrung des Untersuchers, sehr zuverlässig Infiltrationen des mediastinalen Fettgewebes aber auch selbst einzelner Wandschichten von mediastinalen Organen zu diagnostizieren und damit bei speziellen Fragestellungen einen wesentlichen Beitrag zur Beurteilung der lokalen Operabilität zu leisten (Eberhardt et al. 2007a, Herth et al. 2006). Auch hier sei auf die Möglichkeit hingewiesen, Probenmaterial zu gewinnen.

Die Suche nach Knochenmetastasen wird gegenwärtig mittels einer Skelettszintigraphie vorgenommen. Es handelt sich dabei allerdings um eine Screeningmethode mit eingeschränkter Aussagekraft, da einerseits eine entsprechende Anreicherungen auch auf andere Ursachen, wie Traumata oder Entzündungen zurückzuführen ist und andererseits längst nicht alle Metastasen von Lungenkarzinomen zu einer Anreicherung im Skelettszintigramm führen. Die Ergebnisse bedürfen daher immer der Mitbeurteilung durch den Kliniker und ziehen somit entsprechende Röntgen-, CT oder MRT-Untersuchungen nach sich (Präuer et al. 2006, Toomes 1998b).

Bereits vor 25 Jahren wurden die Grundlagen entwickelt, die Konzentration und die räumliche Verteilung von bestimmten radioaktiven Stoffen, so genannten Positronen-Strahlern, zu ermitteln. Diese zerfallen unter Freisetzung von Positronen, den Antiteilchen der Elektronen. Nach der kurzen Strecke von 1-3 mm im Gewebe vereinigen sich jeweils ein Positron und ein Elektron, wobei deren Masse zu zwei, exakt in Gegenrichtung abgestrahlten 511 keV-Gammaquanten umgesetzt wird. Biologische Gewebe sind für Gammastrahlung äußerst transparent und der Ort dieser Annihilation lässt sich mit gegenüberliegenden kollimierten Detektoren bestimmen (Newiger 1998, Ziegler 1999). Im Verlauf der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde dieses Wissen für die Bildgebung zunächst entsprechend der konventionellen Tomographie, später auch der Computertomographie mit Bildüberlagerung der radiologischen Diagnostik verfügbar gemacht, so dass nunmehr räumliche Auflösungen dicht an den physikalischen Grenzen von knapp 3 mm darstellbar sind (Doll et al. 1998). Die Eigenschaft der meisten bösartigen Tumoren inklusive ihrer Metastasen, einen deutlich erhöhten Glucosemetabolismus zu besitzen, bereits 1926 von Warburg entdeckt, macht sich die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem radioaktiven Glucoseanalogon 2-(18F)-Fluoro-2-desoxy-D-Glukose (FDG) zu nutze. FDG und Glucose werden in der Zelle zwar gleich verstoffwechselt, Glucose zu Glucose-6-Phosphat, FDG zu FDG-6-Phosphat. Allerdings reichert sich FDG-6-Phosphat wegen fehlender weiterer Abbau- und Transportmöglichkeiten insbesondere in den Tumorzellen an, die durch Überexpression des Glucosetransporters vermehrt FDG aufnehmen und es durch eine gesteigerte Hexokinaseaktivität phosphorylieren.

Weitere mehr oder minder spezifische Eigenschaften des Tumorstoffwechsels werden von einer ganzen Reihe anderer PET-Radiopharmaka genutzt (Guhlmann und Reske 1999). Die FDG-PET-CT-Untersuchung erreicht eine Sensitivität von ca. 95% und eine Spezifität von etwa 80% in der Differenzierung benignen gegenüber malignen Rundherde der Lunge. Vor allem aktive entzündliche Veränderungen bedingen die Rate an falsch-positiven

Befunden. Falsch-negative Befunde werden vornehmlich durch die geringe Tumorzelldichte bronchiolo-alveolärer und muzinöser Lungenkarzinome hervorgerufen. Die Rate der falsch-negativen Befunde wird wesentlich auch dadurch beeinflusst, dass bei Tumoren kleiner als 1cm das physikalisch bedingte räumliche Auflösungsvermögen zunehmend erschöpft wird (Knopp und Bischoff 1998).

Durch die Anwendung des FDG-PET-CT's hat sich nicht nur das prätherapeutische Staging des Lungenkarzinomes in den letzten Jahren deutlich verbessert.

Insbesondere die Klärung der N- und der M-Situation sind aus tumorbiologischer Sicht für die Entscheidung zur bzw. gegen eine primäre oder auch sekundäre Operation in kurativer Intention von grundlegender Bedeutung.

In der Beurteilung der N-Situation wurde für das FDG-PET-CT eine diagnostische Genauigkeit in Bezug auf N1 von ca. 90% und in Bezug auf N2 von ca. 95% nachgewiesen. Die Beurteilung von N3 bzw. der M-Situation ist mit einer ähnlichen diagnostischen Sicherheit, mit Ausnahme von Hirnmetastasen möglich (Behr et al. 2006, Hellwig et al. 2009).

Schwierigkeiten bereiten im konventionellen Re-Staging immer wieder Narben im ehemaligen Operationsgebiet. Hier kann durch die FDG-PET-CT-Untersuchung in über 90% der Fälle sicher zwischen Tumorrezidiv und Narbe unterschieden werden (Vansteenkiste und Doooms 2007, De Leyn et al. 2007b, De Leyn et al. 2007a, Hellwig et al. 2009).

2.4.2. Bronchoskopie

Die mit der Bronchoskopie als invasivem Verfahren gewonnenen Bildinformationen sind zur Lokalisation und histologischen Sicherung auch für den Thoraxchirurgen unverzichtbar. Im Rahmen einer Bronchoskopie ist es nicht nur bei endobronchial sichtbaren Tumoren meistens möglich, diese zumindest zytologisch und häufig auch histologisch zu sichern. Bei sichtbaren Tumoren beträgt die diagnostische Sicherheit der Zangenbiopsie wie des Bürstenabstriches rund 95%. Die Bronchiallavage liefert hier in 75% der Fälle die Diagnose (Behr et al. 2006, Häußinger et al. 2006).

Bei nicht sichtbaren Tumoren ist die diagnostische Sicherheit entsprechend der Größe und Lage des Tumors z.T. deutlich geringer, kann allerdings durch Kombination der Probenentnahmetechniken und radiologischer Bildgebung während der Bronchoskopie wieder in Bereiche um 60% gebracht werden (Behr et al. 2006).

Für den Thoraxchirurgen erschließen sich aus dem endobronchialen Bild mit und ohne Fluoreszenz mögliche Resektionsgrenzen, die ganz wesentlich in die Operationsplanung eingehen (Toomes 1998b).

2.4.3. invasives Staging

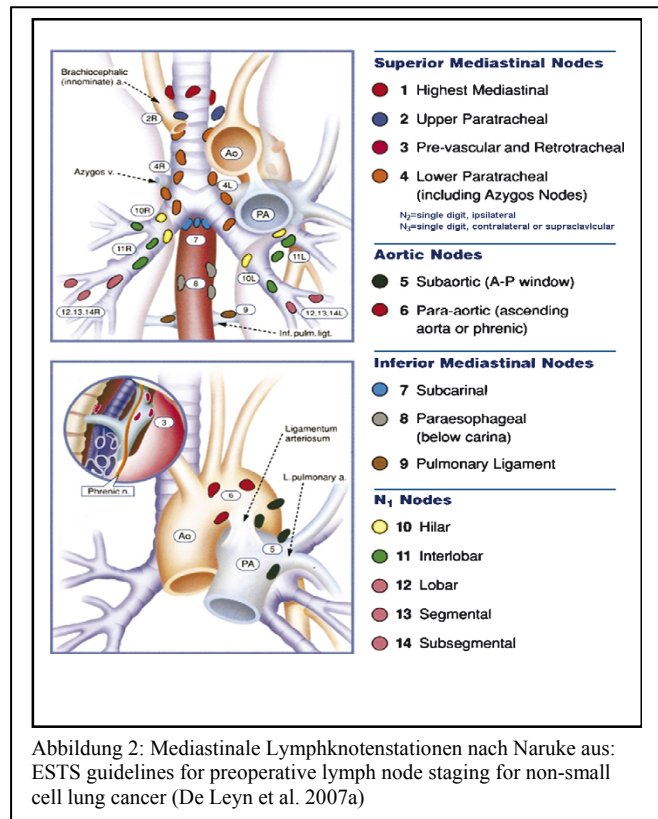
Die klassische Mediastinoskopie nach Carlens als invasives Verfahren ist wie zunächst die Thorakoskopie durch die moderne Medizingerätetechnik mit Video-Betrachtung und -Aufnahmemöglichkeit sowie bimanueller Präparationstechnik in den vergangenen zwei Jahrzehnten revolutioniert worden. Im Rahmen einer Videomediastinoskopie ist es heute in spezialisierten Zentren durchaus möglich, selbst eine komplette mediastinale Lymphadenektomie beider Seiten vorzunehmen (Behr et al. 2006, Laack und Hossfeld 2000, Semik et al. 2000, Toomes 1998b, Witte und Hurtgen 2008, Witte et al. 2006, Hurtgen et al. 2002).

Risikoarm erreichbar sind die Lymphknotenstationen 1 und 2 beiderseits, 3 und 4 beiderseits

sowie 7 und 10 beiderseits. Die Lymphknotenstationen 5, 6 (links) bzw. 8 und 9 sind technisch schlecht zugänglich und dadurch mit einem erhöhten Operationsrisiko behaftet.

Es werden für die Mediastinoskopie insgesamt Morbiditätsraten um 3% und Mortalitätsraten um 0,3% angegeben. Letztlich ist es an Zentren mit der Videomediastinoskopie bereits derzeit möglich, die N-Situation zu nahezu 100% zu klären und die mit der Tumoresektion obligate mediastinale Lymphadenektomie quasi vorwegzunehmen (Witte und Hurtgen 2008, Witte et al. 2006, Hurtgen et al. 2002).

Wir sehen die Mediastinoskopie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinomes bei der am Haus verfügbaren PET-CT als komplementäres Verfahren, die im Falle von nicht eindeutigen Befunden, insbesondere bei primären Karzinomen der linken Lunge wegen schlechter Erreichbarkeit der paratrachealen Lymphknoten zum Einsatz kommt.



Die Abklärung von tumorassoziierten Pleuraergüssen, pleuranahen Lungenrundherden und mediastinoskopisch nicht erreichter oder schlecht erreichbarer mediastinaler Lymphknoten ist durch die videoassistierte Thorakoskopie fast immer möglich. Die Vorteile und Hauptindikationen liegen darin, dass nicht nur auf Grund der intraoperativen Möglichkeit zur Konversion in eine Thorakotomie des jeweiligen Hemithorax, dieser in gleicher Sitzung thoraxchirurgisch kurativ wie palliativ definitiv saniert werden kann.

Allerdings dokumentieren die in der Literatur verzeichneten Morbiditätsraten um 15% und Mortalitäten um 2% auch recht anschaulich, dass es sich bei dem zu diagnostizierenden und zu behandelnden Patientengut in einem hohen Prozentsatz um zumindest mehrfach kranke Patienten handelt (Gu und Wang 2006, Howington 2007, Lindner und Strauss 2006, Passlick 2003, Präuer et al. 2006, Serke und Schonfeld 2007).

Wir stellen deshalb die Indikation hierzu recht streng und sehen sie vor allem bei Patienten mit einem peripheren, nach radiologisch bzw. nuklearmedizinisch Kriterien einem T1N0-1M0 entsprechenden Tumor oder zur Sicherung und gleichzeitigen Therapie eines malignen Pleuraergusses.

2.4.4. Beurteilung der funktionellen Operabilität

Auch wenn hier die Stagingverfahren aus Kontextgründen vorangestellt wurden, sollte die funktionelle Operabilität vor der Durchführung umfangreicher, gegebenenfalls riskanter und teurer Untersuchungen zur Stadiendifferenzierung festgestellt werden (Schulz 1998, Toomes 1998b).

Die funktionelle Operabilität lässt sich durch größtenteils einfache, zeitnah realisierbare und wenig belastende Verfahren sicher beurteilen. Im Falle von Inoperabilität würden Staginguntersuchungen ausschließlich bei einer zu erwartenden therapeutischen Konsequenz

vorgenommen werden. Alle Verfahren beruhen letztlich darauf, festzustellen, ob dem Patienten nach einer Lungenresektion noch genügend Gasaustauschkapazität verbleibt (Drings et al. 2000, Präuer et al. 2006, Schulz 1998).

Einzurechnen sind dabei die im Zusammenhang mit der Operation stehenden reversiblen und irreversiblen Lungenfunktionseinschränkungen. Während die irreversiblen Minderungen der Lungenfunktion gut untersucht die lungenfunktionelle Langzeitprognose beschreiben, machen die reversiblen Lungenfunktionsstörungen, z.B. schmerzbedingte Beeinträchtigung der Atemmechanik, Bronchitiden und Pneumonien, die Unsicherheit in der Beurteilung gerade der grenzwertigen Patienten aus und sind somit für einen Großteil der frühen postoperativen Letalität verantwortlich. Durch besondere Maßnahmen in der präoperativen, aber auch der postoperativen Behandlung können die damit in Zusammenhang stehenden Phasen der ansonsten tödlichen respiratorischen Globalinsuffizienz verhindert werden (Wiedemann und Diestelhorst 1998).

Die Blutgasanalyse aus kapillarem, seltener arteriellem Blut gibt erste Hinweise, ob die Thoraxchirurgie einen Beitrag zur kurativen Therapie leisten kann. Bei O₂-Partialdrücken kleiner 50-60 mmHg und CO₂-Partialdrücken größer 50 mmHg in Ruhe liegt in der Regel Inoperabilität vor.

Nach relativ einfach während der klinischen Untersuchung zu erhebenden Befunden, wie z.B. dem Treppentest ist die FEV₁, das Volumen, welches bei forcierter Ausatmung in der ersten Sekunde gemessen wird, für den Thoraxchirurgen der wichtigste Parameter der Lungenfunktionsprüfung. Die Normwerte integrieren Körpergröße, Gewicht und Alter, so daß der prozentualen FEV₁ eine höhere prognostische Bedeutung zukommt. Bei Werten größer 80% kann man bei den meisten Patienten von einer uneingeschränkten Operabilität ausgehen.

Während die Bodyplethysmographie die statischen und dynamischen Lungenvolumina und damit im Wesentlichen die Mechanik des Respirationstraktes beschreibt, liefert die Diffusionskapazität im Single-Breath-Verfahren Daten zur Beurteilung der Gasaustauschfläche. Diese ist nicht nur bei der häufig assoziierten COPD vermindert, sondern auch bei Patienten mit Lungengerüsterkrankungen, die bodyplethysmographisch noch unauffällig erscheinen.

Das derzeit sensibelste Verfahren zur Beurteilung der funktionellen Operabilität ist die ergospirometrische Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme. Werden postoperative Werte unter 10 ml/kg KG/min berechnet, so liegt für diese geplante Resektion Inoperabilität vor (Präuer et al. 2006).

Nicht alle Lungenabschnitte nehmen gleichmäßig am Gasaustausch teil. Mit der Lungenperfusionsszintigraphie, in seltenen Zweifelsfällen auch der Lungenventilationsszintigraphie können die mehr oder weniger zum Gasaustausch beitragenden und unter Umständen für die Beurteilung der funktionellen Operabilität entscheidenden Lungenabschnitte identifiziert werden (Präuer et al. 2006).

2.5. Therapie

2.5.1. Chirurgie

Bei Diagnosestellung sind ca. 2/3 aller Lungenkarzinome der primär chirurgischen Therapie in kurativer Intention nicht mehr zugänglich.

Noch in der 10. Auflage des 1951 im Gustav Fischer Verlag Jena u.a. von F. Sauerbruch herausgegebenen „Lehrbuches der Chirurgie“ wird die Pneumonektomie „als einzig rationelle Therapie“ des Lungenkarzinomes angesehen. Die Operationsmortalität wurde zwischen ca. 15 und 20% angegeben. Glücklicherweise sind die thoraxchirurgischen Behandlungsoptionen durch das moderne Verständnis der Anatomie und Physiologie der Lunge und des Herz-Kreislaufsystems sowie der Tumorbilogie zwischenzeitlich deutlich differenzierter und insbesondere lungenparenchymsparender geworden, ohne die Grundsätze der Radikalität verlassen zu müssen. Die Bedeutung einer „gleichzeitigen Ausräumung sämtlicher befallener Drüsen“ entsprechend der radikalen Lymphadenektomie war allerdings bereits damals für die Prognose richtig eingeschätzt worden (Läwen 1951).

Es stehen die folgenden Verfahren zur Behandlung des Lungenkarzinoms zur Verfügung:

- | | |
|------|---|
| I. | Klassische Resektionen |
| 1. | Lobektomie (Bilobektomie) |
| 2. | Pneumonektomie |
| II. | Radikale Resektionen |
| | Lobektomie und Pneumonektomie unter gleichzeitiger En-bloc-Resektion der hilären und ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten |
| III. | Erweiterte Resektionen |
| | Lobektomie und Pneumonektomie unter Mitresektion befallener Nachbarstrukturen (Brustwand, Zwerchfell, Perikard usw.) |
| IV. | Parenchymsparende Resektionen |
| 1. | Eingriffe, die eine Pneumonektomie umgehen (plastische Eingriffe am Bronchial- bzw. Lungengefäßbaum und Lobektomien mit zusätzlichen Keilresektionen aus angrenzenden Lappen) |
| 2. | Eingriffe, um eine Lobektomie zu umgehen (Keil- bzw. Kantenresektion; Segmentresektion) |

Aus „Die Praxis der Chirurgie – Chirurgische Onkologie“ Hrsg. Gall FP, Hermanek P, Tonak J; 1986

Die Zuordnung von Resektionen entsprechend der eben angeführten Einteilung von Meister kann durch klinische Krebsregister nicht erfolgen. Lediglich die Mitteilung des ICPM-Kodes würde eine solche ermöglichen. Auch dieser wird fortlaufend dem Fortschritt der Chirurgie angepasst. Allerdings ist dessen Intention vornehmlich die Abbildung verbrauchter wirtschaftlicher Ressourcen für die Abrechnung gegenüber den Krankenkassen und somit meist für die Beantwortung medizinischer Fragestellungen ungeeignet (Dudeck et al. 1999, Schön et al. 2004).

Die radikale, respektive systematische mediastinale Lymphadenektomie ist heute integraler Bestandteil jeder onkologisch korrekten Resektion eines Lungenkarzinomes. Hierbei werden alle von der jeweiligen Seite erreichbaren Lymphknoten nach Möglichkeit en-bloc reseziert und eindeutig gekennzeichnet der histologischen Beurteilung zugeführt (Hoffmann et al. 2006, Präuer et al. 2006, Thomas et al. 2007, Toomes 1998b). Die hauptsächliche Bedeutung liegt sicherlich in dem onkologisch unübertroffenen Staging der Tumorerkrankung, der therapeutisch-prognostische Effekt ist gegenwärtig immer noch umstritten.

Keil- oder atypische Resektionen sicher im Gesunden an der Lunge in kurativer Intention werden bei den Patienten vorgenommen, denen aus lungenfunktioneller Sicht und/oder kardial keine anatomische Resektion zuzumuten ist. Ohne Rücksicht auf die Lungenanatomie wird der meist kleine und peripher gelegene Tumor mittels Klammernahtapparaten oder unter Nutzung von Hochfrequenzchirurgie bzw. LASER mit einem minimalen Sicherheitsabstand zwischen 0,5 und 1 cm exziiert.

Bei der Segmentresektion werden das tumortragende Segment oder die befallenen Segmente entsprechend der anatomischen Grenzen selbstverständlich ebenfalls unter Beachtung eines Sicherheitsabstandes reseziert. Der Vorteil liegt vor allem darin, dass benachbarte Segmente nur minimal beeinträchtigt werden und die Resektion auch die Hauptlymphabflusswege zum Segment- bzw. Lappenhilus hin einschließt (Sunder-Plassmann 2006, Hohenberger 2002).

Lob-, Bilob- und Pneumonektomien werden beim Lungenkarzinompatienten mit entsprechenden kardiopulmonalen Reserven als onkologisch adäquate Therapie gesehen (Präuer et al. 2006, Hoffmann et al. 2006).

Erweiterte Resektionen sind bei allen Lungenresektionen möglich und sinnvoll, wenn durch die zusätzliche Resektion thorakaler Gewebe und Organe eine R0-Resektion gelingt. Selbstverständlich sollten die Einschränkungen daraus oder durch die erforderlichen Ersatzplastiken und der operative Aufwand bzw. seine Risiken in einem vernünftigen Verhältnis zum erwarteten Prognosegewinn stehen. Letztlich entscheidend sind dabei jedoch der Wille und die Motivation des Patienten und das qualitative Niveau der behandelnden Einrichtung (Präuer et al. 2006, Toomes 1998b, Ludwig et al. 2004, Schneider et al. 1998, Schirren et al. 1998).

Entsprechend der Leitlinie „Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie wird gegenwärtig eine kurativ intendierte, primäre Indikation zur Operation bis zum Stadium IIIa gesehen, umfassend die ersten neun TNM-Gruppen. Auch im Stadium IIIb kann nach neoadjuvanter Radiochemotherapie für Patienten, bei denen sich eine N3-Situation (T1-4 und N3 = 4 TNM-Gruppen) ausschließen lässt, eine Heilung unter Nutzung thoraxchirurgischer Möglichkeiten angestrebt werden. Hier können weiteren drei TNM-Gruppen eine potentielle Kuration eröffnet werden (Toomes 1998b).

Eine Sonderstellung nimmt das Stadium IV ein. Es ist im Wesentlichen durch die Metastasierung gekennzeichnet und somit nach allgemeiner Ansicht der chirurgischen Therapie in kurativer Intention nicht mehr zugänglich. Allerdings lohnt sich auch für die Patienten in diesem weit fortgeschrittenen Stadium einer Lungenkrebserkrankung die differenzierte und multidimensionale Betrachtungsweise. Nach Ausschluss einer N3-Situation und bei Nachweis lediglich einer solitären Metastase bzw. begrenzten M1-Situation ist auch hier die chirurgische Intervention mit dem Ziel der Heilung durchaus zu rechtfertigen. Leider wird die M1-Situation beim Lungenkarzinom derzeit eher singulär prognostisch-tumorbiologisch gesehen, ohne den auch bei anderen Tumorerkrankungen (colo-rektales Karzinom / Nierenzell-Karzinom) wichtigen Faktoren des Metastasierungsmusters und der anatomischen -Ausbreitung Rechnung zu tragen.

Die Leitlinie „Metastasen Chirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie beinhaltet die auch für das Lungenkarzinom geltenden Grundsätze.

Bei Ausschluss einer N3-Situation und generalisierter Metastasierung könnte sich für Patienten von zwölf weiteren TNM-Gruppen ein die Chirurgie integrierendes, durchaus kuratives Behandlungskonzept ergeben (Lindner und Strauss 2006, Toomes 1998a, Schirren et al. 1994).

Palliative Eingriffe können lokale oder metastasenbedingte Symptome lindern oder absehbare Komplikationen verhindern. Hier werden Leistungen auch anderer chirurgischer Disziplinen (Orthopädie/Wirbelsäulenchirurgie; Neurochirurgie; Viszeralchirurgie) nachgefragt.

Re-Eingriffe im Falle eines Lokalrezidives sind bei sonst fehlender Metastasierung und ausreichenden kardiopulmonalen Reserven immer indiziert. Auch bei Zweittumoren und solitärer Spätmetastasierung müssen immer die thoraxchirurgischen Möglichkeiten geprüft werden (Präuer et al. 2006).

2.5.2. Radio- und Chemotherapie

Die abschließende Bewertung der Bedeutung von Radio- und Chemotherapien für die Behandlung des Lungenkarzinomes ist gegenwärtig nicht möglich.

Die Indikation zur primären Strahlentherapie wird heute für Patienten mit einem Lungenkarzinom in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp vor allem für das irresektable Stadium III und die funktionell inoperablen Stadien I und II gesehen. Hiermit verbunden ist die Erwartung einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle, im Einzelfall sogar Heilung.

Die Strahlentherapie hat sich schon relativ früh als adjuvantes – postoperatives – Behandlungskonzept für diejenigen Patienten bewährt, bei denen sich histopathologisch nachgewiesen ein N2-Befall oder eine R1-Resektion fand (Manegold und Flentje 1998, Schraube et al. 1998, Thomas et al. 2007, Zimmermann et al. 2006).

Die Chemotherapie etablierte sich über ihre Erfolge in der Behandlung des Kleinzellers. Es ist das einzige Lungenkarzinom, bei dem die Chemotherapie Langzeitüberleben im Sinne einer Heilung erzielen kann. Aufgrund der Biologie dieser Tumorentität waren die Ergebnisse von Chirurgie und Strahlentherapie, aber auch ihrer Kombinationen enttäuschend. Die Chemotherapie wurde hier somit zum Grundpfeiler jeglicher Behandlung. In adjuvanten Therapiekonzepten gewinnt die Chirurgie allerdings wieder deutlich mehr an Bedeutung. Beim Nicht-Kleinzeller ist die primäre Behandlungsindikation zumeist palliativ. Dank nebenwirkungsärmerer Medikamente profitieren heute auch Patienten in zunächst schlechtem Allgemein- und Kräftezustand, beschrieben z.B. durch den Karnofsky-Index (Wolf 2007, Thomas et al. 2007, Schmidt 2006, Beckmann und Flentje 2006, Manegold und Flentje 1998, Manegold und Drings 1998, Drings und Manegold 1998).

Die Ergebnisse der Studien über primäre Kombinationen von Radio- und Chemotherapien legten deren Wirksamkeit auch für die adjuvanten Indikationen nahe und sind mittlerweile vollauf bestätigt worden. Gerade im Stadium III ist belegt worden, dass diese Kombination die Überlebenszeit von Patienten deutlich erhöht hat (Sunder-Plassmann 2006, Beckmann und Flentje 2006, Laack und Hossfeld 2000, Manegold und Flentje 1998).

In den Stadien I und II sind die Studienergebnisse z.T. widersprüchlich. Der Nutzen insbesondere der adjuvanten Chemotherapien wird gegenwärtig intensiv für die Substadien „b“ untersucht.

Neoadjuvante Konzepte und deren positive Bewertungen liegen uneingeschränkt für das Stadium III und das zum Diagnosezeitpunkt technisch bzw. funktionell inoperable Stadium IIb vor. Durch die strahlen- und/oder chemotherapeutische Behandlung vergibt man sich bei klarer Indikationsstellung in aller Regel nicht die chirurgische Option. Allerdings profitieren effektiv auch nur die Patienten, die zumindest eine partielle Remission nach der neoadjuvante

Therapie erreichen und hiernach R0 reseziert werden können (Thomas et al. 2007, Mansour et al. 2007, Eberhardt et al. 2007b, Takeda et al. 2006, Burdett et al. 2006, Kiernan et al. 2004).

Die hauptsächlichen Probleme sind bei allen neoadjuvanten Behandlungsstrategien darin zu sehen, die Patienten nicht nur prätherapeutisch exakt zu diagnostizieren, sondern ihnen auch im Verlauf und nach Erwägung aller Therapieoptionen, diese jederzeit zur Verfügung zu stellen. Das institutionalisierte interdisziplinäre Gespräch – Tumor-Board – ist dabei die entscheidende Voraussetzung (Cerfolio und Bryant 2007b, Cerfolio und Bryant 2007a, Kukreja und Jaklitsch 2003, Greco und Hainsworth 1997).

Nach thoraxchirurgischer Therapie spielt hierbei die Qualität des angeschlossenen pathologischen Instituts eine besondere Rolle, da die Beantwortung aller histopathologisch zu klärenden Fragen des Klinikers die folgenden Behandlungsschritte ganz wesentlich bestimmt (Modelmog et al. 1992, Roggli et al. 1985).

2.6. Klassifikation

2.6.1. Entwicklung der Tumorklassifikation

Die Beobachtung, dass Patienten entsprechend der Art und der Ausprägung ihrer Tumorerkrankung im Mittel verschieden lang überleben, führte schon recht früh zur Deklaration von Ordnungssystemen, um die Prognose besser abschätzen zu können. War noch vor einhundert Jahren Krebs universell mit raschem Siechtum und Tod gleichgesetzt worden, kann die Medizin heute bösartige Neoplasien differenzieren sowie zunehmend auf Tumorart und -ausbreitung Rücksicht nehmende und damit Erfolg versprechendere Behandlungskonzepte entwickeln.

Zu unterscheiden sind die historischen Bemühungen, Tumoren histologisch exakt zu beschreiben und ihre Malignität zu bestimmen (Typing und Grading) von denen, die anatomische Ausbreitung vor bzw. nach einer Behandlung zu beschreiben (Staging bzw. Residualtumorklassifikation).

Das Armed Forces Institut of Pathology (AFIP) versuchte 1957 im „Atlas of Tumor Pathology“ die verschiedenen bösartigen Tumoren nach ihrem histologischen Bild zu klassifizieren. Aktualisierungen der Jahre 1966, 1991 und 2004 dokumentieren die Fortschritte der Histopathologie.

Die union internationale contre le cancer (UICC) stellte als europäische „Konkurrenz“-Organisation 1965 die „Illustrated Tumor Nomenclature“ vor.

In der Weiterentwicklung und Etablierung der World Health Organization (WHO) zu der heute in der Weltgesundheitspolitik bestimmenden Einrichtung haben UICC und AFIP bedeutende Anteile, so dass in den Jahren 1967 bis 1981 die erste Version der „International Histological Classification of Tumours“ aufgelegt werden konnte. Von 1981 bis 1989 entstand die Second Edition, seit 1999 ist die dritte Version in Arbeit. 2004 wurde von der WHO die heute weltweit akzeptierte „Classification of Tumours - Pathology and Genetics“ veröffentlicht (Wittekind et al. 2005, Hermanek und Sobin 1987).

Erste Versuche, die Tumorausbreitung klinisch zu beschreiben und damit Stadien festzulegen, gehen auf Gynäkologen wie Steinthal 1905 für das Mammakarzinom und Völkerbund-Heyman 1937 bzw. 1938 für das Uteruskarzinom zurück.

Einen auch heute noch gebräuchlichen histopathologischen Ansatz versuchte Dukes 1930 zur Klassifikation des Rektumkarzinomes.

Die Entwicklung von systematischen Klassifikationen zur Tumorausbreitung wurde vornehmlich durch die UICC und die AJC (American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting) seit 1943 vorangetrieben und führte letztlich 1952 zur Einführung des heute weltweit verbindlichen TNM-Systems. In den 50er bis 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts haben die letzt genannten Organisationen das TNM-Staging-System fortwährend weiterentwickelt, so dass es nunmehr für alle epithelialen Tumoren gültig ist. Per definitionem nicht klassifizierbar sind in diesem System nach wie vor mesenchymale Tumoren (Hermanek und Sobin 1987, Mountain 1987, Mountain 1986).

In Abständen gab die UICC neue TNM-Klassifikationsrichtlinien (4th ed. 1987, 4th ed. 2nd revision 1992, 5th ed. 1997, 6th ed. 2002) heraus. Ähnlich der Bezeichnung von Computerbetriebssystemen beschreiben diese den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn seit dem letzten „update“ ohne grundsätzlich die Bedeutung von Tumorgröße und –ausbreitung für Behandlungsstrategien oder das Überleben anzuzweifeln. Insbesondere die verschiedenen Stadieneinteilungen der Organtumore sind auch retrospektiv über ihre TNM-Formel kompatibel (Wittekind und Wagner 1997, Wittekind et al. 2002, Hermanek und Sobin 1987, Mountain und Dresler 1997, Mountain 1997).

Während die TNM-Klassifikation eines Karzinoms vor der Einleitung einer Behandlung mittlerweile standardisiert und im klinischen Alltag recht routiniert innerhalb einer Woche zu bewerkstelligen ist, bereitet die Beurteilung der Tumorerkrankung nach, besonders jedoch während einer heutzutage oft kombinierten Behandlung noch erhebliche Schwierigkeiten.

Bereits 1967 wurde versucht, diese Schwierigkeiten mit der Etablierung des pTNM-Standards anzugehen. Es ließen sich damit zwar die prätherapeutischen mit den intraoperativ gesicherten Tumorstadien vergleichen, eine gesicherte Aussage zur Effizienz von Strahlen- oder Chemotherapie ist damit allerdings auch nicht möglich (Mountain 1997, Mountain 1987). 1977 stellten die AJC, 1987 mit der 4. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren auch die UICC das Konzept der R-Klassifikation zur Ergänzung des TNM-Systems vor. Dabei wird jeder Tumor auf seinen Verbleib im Patienten nach einer Behandlung hin beurteilt. Auch die Möglichkeit der Beschreibung eines Rezidivtumors mit dem Präfix „r“ und der Dokumentation einer vorangegangenen Radio- und/oder Chemotherapie mit dem Präfix „y“ wurde hier in die Tumorklassifikation eingeführt. Erst diese Neuerungen ermöglichten bei geeigneter Dokumentation und Archivierung, alle Therapieverfahren in Hinsicht auf ihre Wirksamkeit zu bewerten (Wittekind et al. 2002, Wittekind et al. 2005, Dudeck et al. 1999, Mountain 1987).

Das Konzept der R-Klassifikation ist selbst nach der letzten TNM-Überarbeitung 2002 wegen der Vielzahl von Behandlungsstrategien, nach denen die TNM-Klassifikation aufgrund berechtigter ethischer Grundsätze häufig klinisch bzw. bildgebend, jedoch seltener histopathologisch erfolgt, auch für das Lungenkarzinom noch nicht umfassend genug.

Gerade die PET-Diagnostik mit ihrem metabolischen Staging kann im TNM-System derzeit noch nicht ausreichend abgebildet werden. In unserem Haus hat sich deshalb das Präfix „m“ für PET-Stagingbefunde etabliert, ohne das dieses in der offiziellen TNM-Nomenklatur erwähnt wird.

2.6.2. TNM-Klassifikation

Gleich vorangestellt muß die TNM-Klassifikation von Systemen der organspezifischen Tumor-Stadieneinteilung abgegrenzt werden. Diese beruhen zwar in der Regel auf der UICC TNM Klassifikation, integrieren jedoch diagnose-, therapie- und prognosespezifische Besonderheiten der jeweiligen Organmanifestation.

Die aktuell gültige 6. Auflage der UICC TNM Klassifikation maligner Tumoren wurde 2002 veröffentlicht und in Hinsicht des Lungenkarzinomes rasch in den Kliniksalldtag bzw. die Tumordokumentation integriert, da sich gegenüber der 4. Auflage von 1987 bzw. ihrer 2. Überarbeitung 1992 und der 5. Auflage 1997 für die Praxis jeweils nur geringe Änderungen ergaben (Wittekind et al. 2002).

TNM-Formel

y r c p Tis,1-4(m)(4)X; N0-3(mi)(sn)(i)(mol)(3/17)X; M0-1(mi)(i)(mol)X; V0-2; L0-1; G1-4; R0-2

Lunge:

Tx	positive Zytologie
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Tumor ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm oder ≥ 2 cm distal der Hauptkarina gelegen, Invasion der Pleura visceralis, partielle Atelektasen peripher des Tumors
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura; Tumor < 2 cm distal der Hauptkarina, totale Atelektasen peripher des Tumors
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Hauptkarina, Trachea, Ösophagus, Tumorherde im selben Lungenlappen, maligner Pleuraerguß
N0	kein Lymphknotenbefall histopathologisch nachweisbar
N1	ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten (LK 11/12/13)
N2	ipsilaterale mediastinale/subcarinale Lymphknoten (LK 10/7/8/9/4/3 der gleichen Seite)
N3	kontralaterale mediastinale und hiläre Lymphknoten (LK 10/7/8/9/4/3 der Gegenseite) sowie Skalenus oder supraclavikuläre Lymphknoten auch ipsilateral (LK 1/2)
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Tumorherde in einem anderen Lappen der gleichen Seite (M1 _{PUL}) und darüber hinaus
V0	keine Gefäßinvasion
V1	mikroskopisch erkennbare Gefäßinvasion
V2	makroskopisch erkennbare Gefäßinvasion
L0	keine Lymphinvasion
L1	Lymphangiosis carcinomatosa
G1-4	Grading entsprechend histopathologischer Malignität
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Nachweis von anzunehmend verbliebenem Residualtumor
R2	makroskopischer Nachweis von verbliebenem Residualtumor

Aus: 6. Auflage der TNM Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind et al. 2002)

Nach jahrzehntelanger Verwendung im Wesentlichen zwar vergleichbarer Systeme war 1985 vom AJCC (American Joint Committee on Cancer) und der UICC eine einheitliche Klassifikation verabschiedet worden. Die Neuerungen der letzten Revision dieses International Lung Cancer Staging Systems (ISS) 1997 waren Rücksicht nehmend auf neuere Therapiestrategien und Prognosefaktoren die Unterteilung der Stadien I und II in a und b. Darüber hinaus wurde die vorher dem Stadium IIIa zugehörige TNM-Gruppe T3N0M0 dem Stadium IIb zugeordnet (Mountain und Dresler 1997, Mountain 1997).

2.6.3. WHO-Klassifikation

Zuletzt hat die WHO 1999 mit der 3rd ed. der WHO International Classification of Diseases for Oncology die verbindliche histologische Einteilung auch der malignen Lungentumoren veröffentlicht, deren Übersetzung ins Deutsche 2003 vorlag (WHO 1999).

1. Plattenepithelkarzinom
 - papillär
 - klarzellig
 - kleinzellig
 - basaloid
2. **Kleinzelliges Karzinom**
 - kombiniertes kleinzelliges Karzinom
3. Adenokarzinom
 - gemischter Subtyp
 - azinär
 - papillär
 - bronchioloalveolär
 - solides Adenokarzinom mit Schleimbildung
4. Großzelliges Karzinom
 - großzellig neuroendokrin**
 - kombiniert großzellig neuroendokrin
 - basaloid
 - lymphoepithelial
 - klarzellig
 - großzellig mit rhabdoidem Phänotyp
5. Adenosquamöses Karzinom
6. Sarkomatoides Karzinom
7. **Karzinoidtumoren**
 - typisch**
 - atypisch**
8. Bronchialdrüsenkarzinom (Speicheldrüsentyp)
 - mukoepidermoid
 - adenoidzystisch
 - epithelial-myoepithelial

Im Gastrointestinaltrakt schon seit längerem untersucht, nehmen auch die neuroendokrinen Tumoren der Lunge eine Sonderstellung ein. Sie sind in der WHO-Klassifikation zwar unterschiedlichen Kategorien zugeordnet, haben jedoch Gemeinsamkeiten auf den Ebenen der Morphologie, der Ultra-bzw. Molekularstruktur und der Immunhistochemie. Zu den neuroendokrinen Neoplasien der Lunge (oben **rot** markiert) werden derzeit in der Reihe ihres Malignitätsgrades das typische Karzinoid, das atypische Karzinoid, das großzellige neuroendokrine Karzinom und das kleinzellige Karzinom gerechnet.

Bei diesen Tumorentitäten sind paraneoplastische Syndrome deutlich häufiger zu beobachten und nicht selten für die Diagnosestellung wegweisend.

Neuroendokrine Differenzierungsmerkmale sind immunhistochemisch jedoch auch bei Plattenepithel-, Adeno- und großzelligen Karzinomen bis zu 20% nachweisbar (Bittmann und Müller-Höcker 2006).

Auch wenn sich die histologische Klassifikation in den vergangenen Jahrzehnten im Zuge der Entwicklung von Immunologie und letzters der Gentechnik verändert hat, sind die häufigsten und prognostisch wichtigsten Hauptgruppen hiervon nahezu gar nicht berührt worden (Roggli et al. 1985, Bittmann und Müller-Höcker 2006).

2.7. Dokumentation

2.7.1. Entwicklung der Tumordokumentation

Die Tumordokumentation soll den Rückgriff auf Daten klinik- bzw. praxiseigener Patienten erleichtern, die Erstellung von genauen Übersichten und Statistiken ermöglichen, Therapieergebnisse analysier- und vergleichbar machen und damit eine Orientierung in der onkologischen Ergebnisqualität für Patienten und die jeweilige medizinische Einrichtung geben (Schön et al. 2004, Göbel 2007).

Die Voraussetzungen hierfür sind die einheitliche Erfassung, Archivierung, Verarbeitung und Auswertung vergleichbarer Daten von Tumorpatienten im Verlauf von der ersten u.U. noch vagen Diagnosestellung bis zur Heilung oder dem Tod. Sorgfältige Dokumentation onkologischer Erkrankungen und deren Verläufe sind somit die Basis, etablierte Behandlungsverfahren zu optimieren, neue zu integrieren bzw. in ihrer Wirksamkeit zu bewerten und damit die Prognose von Krebs-Patienten Schritt für Schritt zu verbessern (Dudeck et al. 1999).

Ende der 60er und verstärkt in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden aufbauend auf Empfehlungen der UICC, der CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) und der WHO nunmehr international gültige Richtlinien zur Dokumentation von Tumorerkrankungen erarbeitet. Dabei wurden insbesondere die medizinische Nomenklatur und die Schlüsselsysteme angepasst. Folgerichtig bezog sich die Tumordokumentation zunehmend auf die WHO „International Classification of Diseases for Oncology“, deren letzte, 3. Aktualisierung zur Jahrtausendwende vorgenommen wurde (Dudeck et al. 1999, Schön et al. 2004).

Die Diskrepanz zwischen klinischem Alltag und wünschenswerter umfassender Dokumentation aller Befunde auch im Verlauf einer Tumorerkrankung führten in den 70er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts zur Entwicklung von Programmen, um langfristig wenigstens standardisierte Minimaldatensätze auswerten zu können. Diese Datensätze stoßen aufgrund immer vielfältigerer Diagnoseverfahren und zunehmend kombinierter Behandlungsstrategien jedoch an Grenzen, die sich hauptsächlich aus dem Dokumentationsaufwand, der erforderlichen Qualifikation des Dokumentars aber derzeit weniger aus dem aktuell gültigen Dokumentationsschlüsselsystem ergeben (Dudeck et al. 1999, Göbel 2007).

2.7.2. Ziele der Tumordokumentation

Die Tumordokumentation ist entscheidende Voraussetzung für eine suffiziente Qualitätssicherung der Krebsdiagnostik und Behandlung. Sie kann Fortschritte der klinischen Krebsforschung deutlich machen und so zu Verbesserungen in der Behandlung von Tumorpatienten beitragen durch die

- I. Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Diagnostik insgesamt, einer regionalen oder überregionalen Struktur, Klinik bzw. Praxis, aber auch einzelner diagnostischer Verfahren im Vergleich von prätherapeutischen Untersuchungsergebnissen mit im Verlauf gewonnenen pathologischen Befunden,
- II. Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Therapie insgesamt, einer Klinik bzw. Praxis, aber auch einzelner therapeutischer Verfahren im Vergleich von prätherapeutischen Untersuchungsergebnissen und therapieassoziierten Komplikationen mit im Verlauf gewonnenen Daten zur Lebensqualität und dem Überleben,
- III. Datensammlung und Auswertung für Lehre und Forschung zur Beurteilung prognostischer Faktoren, Lieferung von validen Daten zur Epidemiologie und damit Hinweisen auf Ätiologie und Pathogenese

(Katalinic et al. 2004, Bertz et al. 2006, Batzler et al. 2008).

2.7.3. Grundsätze der Tumordokumentation

Bei jeder Dokumentation einer Tumorerkrankung wird diese heute primär nach der Histomorphologie und anatomischen Ausbreitung klassifiziert. Nach einer tumorspezifischen Therapie sollte zusätzlich das Vorhandensein oder Fehlen von Tumorresten (Residualtumor) beschrieben werden (Dudeck et al. 1999).

Die Tumorlokalisation erfolgt derzeit nach der 2000 in 3. Auflage von der WHO herausgegebenen „Internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Onkologie“. Bereits in der 2. Auflage wurden Bezirke und Unterbezirke in schematischen Darstellungen präzisiert und der bis dahin gültige vierstellige Topographie-Code an einigen Stellen zur feineren, fakultativen Untergliederung erweitert. Diese Änderungen wurden in der 3. Auflage übernommen.

Tumore werden zunächst entsprechend ihres histologischen Bildes in die Hauptgruppen epitheliale Tumore – Karzinome –, Tumore der lymphoretikulären Gewebe – Lymphome –, nichtepitheliale bzw. mesenchymale Tumore – Sarkome – und embryonale Tumore – Keimzelltumore – eingeteilt (Dudeck et al. 1999).

Hiernach wird der Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrad (G) anhand der Ähnlichkeit mit dem Normalgewebe, der Schwere der Zell- und Kernatypien, der Mitosehäufigkeit, des Zellreichtums u.a. beurteilt (Dudeck et al. 1999).

Die anatomische Ausbreitung wird anhand des TNM-Systems beschrieben, wobei darauf hinzuweisen ist, dass dieses zur Klassifikation epithelialer Tumore entwickelt wurde und damit nur eingeschränkte Gültigkeit bei Lymphomen, Sarkomen und Keimzelltumoren besitzt. Dennoch ist es mit diesem System möglich, jeden Tumor mit einer „TNM-Formel“ zu belegen. Wesentlich in der Tumordokumentation ist auch, dass im Falle von Zweifeln bei der Zuordnung die jeweils niedrigere Kategorie gewählt werden muß (Wittekind et al. 2002, Wittekind et al. 2005).

Durch die Präfixe „c“ – klinisch – und „p“ – pathologisch – wird zwischen prätherapeutischer, und bei chirurgischer Therapie posttherapeutischer Beurteilung unterschieden. Das Präfix „y“ wurde eingeführt, um eine Radio- und/oder Chemotherapie im Verlauf zu dokumentieren, da häufig im Anschluss daran entweder keine histopathologische Beurteilung erfolgt oder diese aufgrund der multimodalen Behandlung schwierig und nur eingeschränkt verwertbar möglich ist (Wittekind et al. 2002).

Die Bedeutung der R-Klassifikation ergibt sich nicht nur aus dem Prognosegewinn für Patienten, bei denen sämtliche Tumormanifestationen beseitigt werden konnten. Auch im Verlauf werden davon entscheidende Indikationsstellungen für oder gegen bestimmte Therapieverfahren involviert und somit die Überlebenszeit und Lebensqualität beeinflusst (Dudeck et al. 1999). Diese von der AJCC und UICC zunächst fakultativ vorgeschlagene Einteilung über einen eventuell nach einer Behandlung verbliebenen Tumorrest ist heute bei jedem Tumorpatienten mit einer tumorspezifischen Behandlung unabhängig davon, ob es sich dabei um eine Strahlen- oder Chemotherapie, eine chirurgische Operation oder die Kombination aus einer oder mehrerer Behandlungsverfahren handelt, vorzunehmen. Die R-Klassifikation stellt jedoch primär auf die histopathologischen Nachweisverfahren eines Residualtumors und damit nachgeordnet auf die zugrunde zulegende Therapie „Chirurgie“ ab, da diese auch heute noch als einzige umfassend verwertbare Präparate liefern kann.

R0 gibt an, dass mikroskopisch kein Tumorrest nachweisbar ist. Mit dieser Angabe wird in der Tumordokumentation allerdings auch vorausgesetzt, dass andere Verfahren der Tumorklassifikation keinen Hinweis auf verbliebene Residualtumoren erbracht haben.

R1 bezeichnet einen nur mikroskopisch nachweisbaren oder anzunehmenden Residualtumor.

R2, welches einen makroskopisch anzunehmenden Residualtumor bezeichnet, muß aus der Operationssituation und entsprechender -dokumentation eindeutig nachvollziehbar sein, da histopathologisch R1 und R2 ohne entsprechende Informationen zur klinischen Situation nur extrem selten zu trennen sind. Schwierigkeiten ergeben sich immer, wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Resektion des Primärtumors eine ggf. auch kurativ behandelbare Metastasierung besteht (Dudeck et al. 1999, Wittekind und Wagner 1997, Wittekind et al. 2002, Hermanek und Sobin 1987).

Die ursprünglich eng gefasste histopathologische Dimension der R-Klassifikation kann durch neuere auch metabolisch-bildgebende Verfahren deutlich weiter interpretiert werden. Auch in dem der Arbeit zu Grunde liegendem Patientengut gab es einen Fall, bei dem sich nach neoadjuvanter Therapie und thoraxchirurgischer Resektion histopathologisch kein Tumor fand, obwohl dieser prätherapeutisch nachgewiesen worden war.

„L“ und „V“ bezeichnen die Tumordinvasion in das Lymph- bzw. Blutgefäßsystem. Die Angabe im histopathologischen Befund ist fakultativ und ihre Bedeutung für die Prognose der Lungenkarzinompatienten noch unklar (Wittekind et al. 2002).

Um die Beurteilung von der Prognose her ähnlicher TNM-Gruppen auch in kleineren Patientenkollektiven zu erleichtern, hat man bestimmte TNM-Gruppen zu Tumorstadien zusammengefasst. Die so bezeichneten Stadien berücksichtigen bei den meisten Tumoren neben den klinisch-prätherapeutisch und postoperativ-histopathologisch erhobenen Daten noch weitere prognoserelevante Faktoren (Mountain et al. 1987, Mountain 1997, Mountain 1987, Wittekind et al. 2002).

Lungenkarzinome werden derzeit 32 TNM-Gruppen zugeordnet und in vier Stadien mit dreimal zwei Unterstadien eingeteilt. Während die Stadien Ia bzw. b und IIa nur jeweils eine

TNM-Gruppe bezeichnen, vereinigen das Stadium IIb schon zwei, das Stadium IIIa vier, das Stadium IIIb gar sieben und das Stadium IV sechzehn.

Zusammenfassend sollte festgestellt werden, dass nur die subtile und standardisierte Tumordokumentation im weiteren Verlauf Rückschlüsse auf die Prognose von Tumorerkrankungen in Abhängigkeit vom Stadium, der Qualität der prätherapeutischen Diagnostik und der Therapien ermöglicht.

3. Fragestellung

Die Verlaufsbeobachtung von Patienten, hier im Besonderen Lungenkarzinompatienten nach resezierenden Eingriffen wird zunehmend nicht mehr durch die chirurgische Klinik gewährleistet. Somit fehlen die für die eigene Qualitätskontrolle wesentlichen Daten. Unsere Klinik ist als überregional agierende von dieser im letzten Jahrzehnt beschleunigten Entwicklung besonders betroffen.

Mit dieser Arbeit wollen wir prüfen, ob die routinemäßig an klinische Krebsregister weitergeleiteten behandlungsspezifischen Daten Auskunft über die Ergebnisqualität einer Klinik für Thoraxchirurgie geben können.

Die entscheidenden Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Tumorthapien sind das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben. Entsprechend sehen wir dadurch die Ergebnisqualität einer medizinischen Einrichtung repräsentiert.

Ausgehend von diesen Überlegungen soll die vorliegende Arbeit folgende Fragen untersuchen:

1. Wie gut ist die Ergebnisqualität der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka beim Lungenkarzinom in den letzten 15 Jahren mit besonderem Blick auf den histologischen Tumortyp, das Stadium und der postoperativen R-Situation gewesen?
2. Hat die in dieser Zeit eingeführte PET-CT-Diagnostik Einfluß auf Staging und Re-Staging der bösartigen Lungentumoren erlangt?
3. Welchen Einfluss hatte diese 1998 an der Zentralklinik eingeführte Methode der PET-CT auf das Langzeit-Überleben unserer Patienten?
4. Welche Patienten profitieren im Besonderen vom Einsatz der PET-CT-Diagnostik?

4. Material und Methoden

4.1. Patienten

In den Jahren 1992 bis einschließlich 2006 wurden in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka 2989 Patienten wegen eines Lungenkarzinomes operativ behandelt.

Tumor- bzw. behandlungsspezifische Daten von 1388 Patienten aus diesem Kollektiv wurden an das Tumorzentrum Erfurt e.V. weitergeleitet und somit erfasst. Auswertbare Verlaufsbeobachtungen liegen ausschließlich von diesen 1388 Patienten vor.

Hauptsächlich in den 90er Jahren war von 200 Patienten zunächst kein auswertbares histopathologisches TNM-Stadium an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet worden. Die Patientenakten und insbesondere die histopathologischen Befunde dieser Patienten wurden deshalb dahingehend analysiert und das pTNM nachgemeldet.

4 Patienten hatten letztlich kein Lungenkarzinom, bei 39 Patienten war eine kurative Operationsintention von vornherein ausgeschlossen und bei 7 Patienten konnten keine tumorbezogenen Daten mehr nachbearbeitet werden.

2 Patienten waren aufgrund von unterschiedlichen Namensschreibweisen doppelt erfasst worden.

Somit standen die Daten von 1336 Patienten für diese Auswertung zur Verfügung.

Die Indikation zur Operation wurde im interdisziplinären Tumorkonsil gestellt.

Das Ausmaß der pulmonalen Resektion richtete sich nach den funktionellen Reserven. In jedem Fall war eine anatomische Resektion angestrebt und die radikale mediastinale Lymphadenektomie vorgenommen worden. Nur ausnahmsweise ist darauf bei intraoperativen Problemen, die den Patienten gefährdeten, verzichtet worden.

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie wurden Patienten in den klinischen Stadien Ia bis IIb primär operiert.

Insbesondere in den Jahren 2004 bis 2006 wurden bei den histologisch gesicherten Stadien Ib und IIb ein Teil der Patienten adjuvant im Rahmen von Studien behandelt.

Die klinischen Stadien IIIa und IIIb sind nach Diskussion im interdisziplinären Tumorkonsil zumeist neoadjuvant strahlen- und/oder chemotherapeutisch z.T. im Rahmen von Studien (z.B. LUKAS) vorbehandelt worden. Im Stadium IIIa wurde aufgrund der Tumorlage bzw. –ausbreitung, des histologischen Typs und des Verlaufes oder wenn die Patienten ein neoadjuvantes Vorgehen nicht wünschten, gelegentlich die Indikation zur primären Operation gestellt.

Die Patienten, die erst anhand des histologischen Befundes als Stadium IIIa bzw. b diagnostiziert wurden, sind mit Ausnahme derer, die dies abgelehnt hatten, adjuvant chemo- und/oder radiotherapiert worden.

Die Diagnose eines Stadium IV wurde in jedem Fall präoperativ gestellt. Wir operierten in kurativer Intention Patienten auch pulmonal, bei denen solitäre oder wenige Hirn-, Lungen-, Nebennieren- oder Knochenmetastasen vorlagen.

Zum einen haben wir im interdisziplinären Tumorkonsil die Indikation zur Resektion des pulmonalen Primarius vor der kurativen Metastasenbehandlung gestellt. Hier war jeweils die solitäre Metastasierung mindestens nach der klinischen Bildgebung nachgewiesen worden.

Zum anderen operierten wir Patienten, bei denen kurativ eine solitäre extrathorakale Metastase behandelt worden war.

Nur bei solitärer pulmonaler oder adrenaler Metastase der gleichen Seite gelang es uns im einzeitigen Vorgehen, eine R0-Situation und damit Tumorfreiheit durch die Operation in unserer Klinik zu erreichen.

4.2. Daten

Erfasst und gemeldet wurden primär neben den persönlichen Daten „Name“, „Vorname“, „Geburtsdatum“ und „Geschlecht“, das „Datum der Diagnosestellung“, der „Tumortyp“, die „TNM-Formel“ nach dem „klinischen Staging“, die „Art der operativen Therapie“ und die „histopathologische TNM-Formel“.

Im Rahmen der Tumornachsorge wurden danach vom Tumorzentrum Erfurt e.V. auch von anderen Behandlern Daten zu adjuvanten ggf. auch palliativen Behandlungen, zum Tumorprogress und zum ggf. tumorbedingten Tod erfasst.

Gelegentlich hat das Tumorzentrum Erfurt e.V. durch andere Behandler Lungenkrebspatienten erfasst, die in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka chirurgisch behandelt und deren Daten nicht primär dem klinischen Krebsregister gemeldet worden waren. Bei diesen, oben angesprochenen 200 Patienten wurde die Dokumentation entsprechend der Originalinformationen aus der Krankenakte vervollständigt.

Nachträglich wurde eine eventuell stattgehabte PET-Diagnostik und deren Datum im Krankheitsverlauf für jeden Patienten recherchiert und an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet.

Eine FDG-PET-CT wurde als „präoperativ“ gewertet, wenn sie nicht länger als 90 Tage vor einem tumor-resezierenden Eingriff angefertigt worden war.

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurden anhand des Startpunktes „Zeitpunktes der Diagnosestellung“ und des Endpunktes „Tod jeder Genese“ berechnet. Der Beobachtungszeitraum endete am 31.12.2007. Durch einen Abgleich der Patientendaten mit dem zentralen Sterberegister in Berlin wurden für die dem Tumorzentrum Erfurt e.V. bis dahin nicht als „verstorben“ bekannte Patienten diejenigen ermittelt, die bis dahin ad exitum gekommen waren. Dieser Datenabgleich wurde letztmalig im Herbst 2008 vorgenommen und weist einen Fehler von lediglich etwa 1% auf. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass 99% der bis zum 31.12.2007 nicht verstorbenen Patienten an diesem Tag noch lebten.

In den Subgruppenanalysen zum Überleben der Patienten wurden Kollektive nur ausgewertet, wenn sie mehr als 10 Individuen zählten.

4.3. Auswertung

Ausgewertet wurden das Alter bei Diagnosestellung, der histologische Tumortyp, das prätherapeutisch diagnostizierte Tumorstadium, die vom Tumorzentrum Erfurt e.V. erfasste histopathologische TNM- inklusive R-Klassifikation und der Fakt einer eventuell präoperativ durchgeführten PET-CT-Diagnostik. Hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben der Patienten haben wir das Tumor-Stadium entsprechend der besten erfasste TNM-Klassifikation, in aller Regel das pTNM, die R-Klassifikation, den histologischen Tumortyp und die präoperativ vorgenommene FDG-PET-CT untersucht.

Vorausgesetzt wurden dabei die funktionelle Operabilität und die adäquate Indikationsstellung zur Operation durch ein interdisziplinäres Konsil / Tumor-Board unter Umständen auch im Rahmen eines neoadjuvanten Therapiekonzeptes.

Ein derartiges interdisziplinäres Gremium zur Festlegung des diagnostischen und therapeutischen Procedere bei Lungenkrebspatienten wurde an der Zentralklinik Bad Berka bereits in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts etabliert und entsprechend dem medizinischen Fortschritt weiterentwickelt.

Zunächst diente die Auswertung der erfassten Operationsart als Indiz für die Vergleichbarkeit mit der Gesamtheit der in den Jahren 1992-2006 in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka behandelten Lungenkarzinom-Patienten.

Die Auswertung des Alters bei Diagnosestellung unterlegt bzw. entkräftet ggf. die Vergleichbarkeit mit Untersuchungen anderer Autoren.

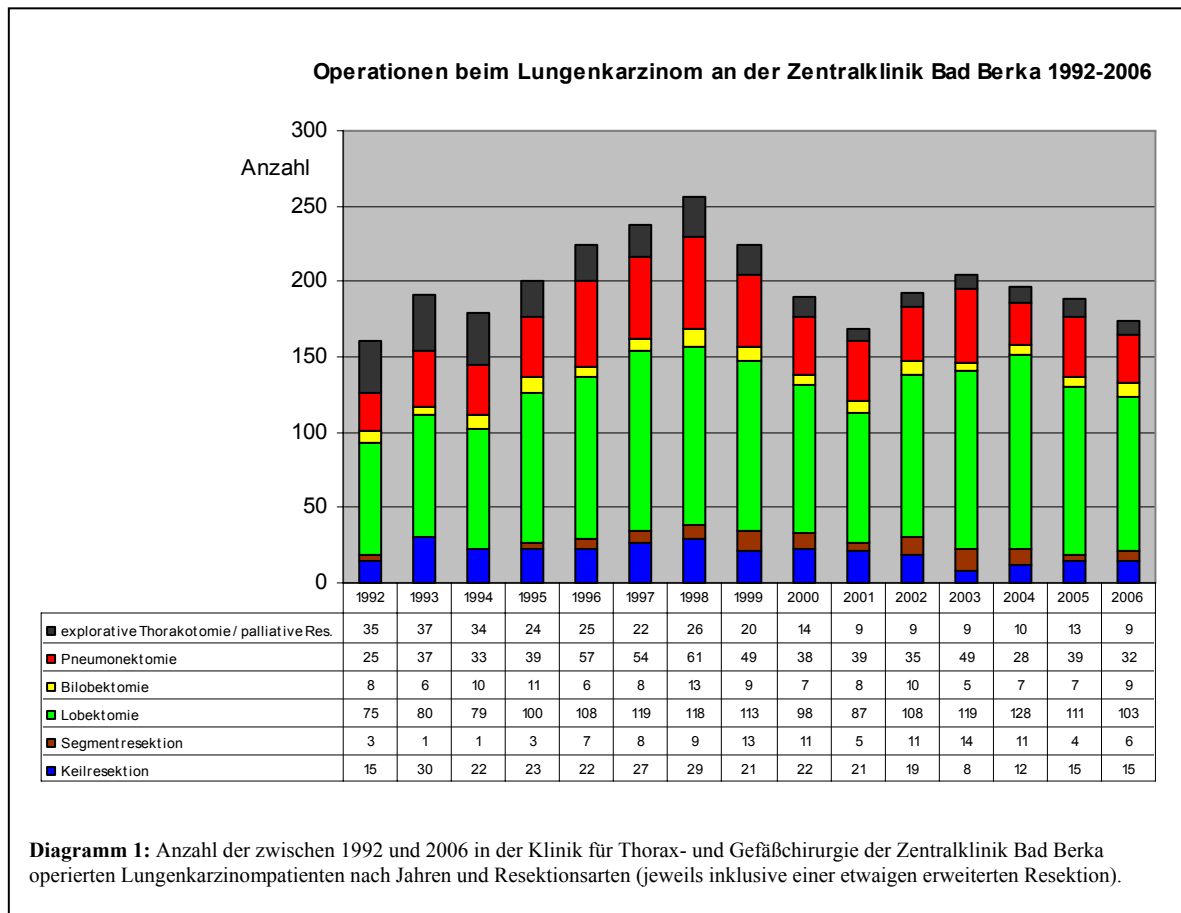
Der Vergleich zwischen klinisch diagnostiziertem und dem histopathologisch festzustellenden Tumorstadium kann die verwendeten diagnostischen Verfahren bewerten.

Die statistische Auswertung wurde entsprechend der Fragestellungen dieser Arbeit vom Tumorzentrum Erfurt e.V. vorgenommen. Es wurde das Statistikprogramm SAS Version 9.1 (2004) der Firma SAS Institute Inc. (SAS Campus Drive, Cary, North Carolina 27513, USA) verwandt. Neben einfachen Zählstatistiken im Sinne von Häufigkeitsanalysen wurden hiermit die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) berechnet und Unterschiede ausgewählter Gruppen mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft.

5 Ergebnisse

5.1. Auswertung der Operationsstatistik der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka

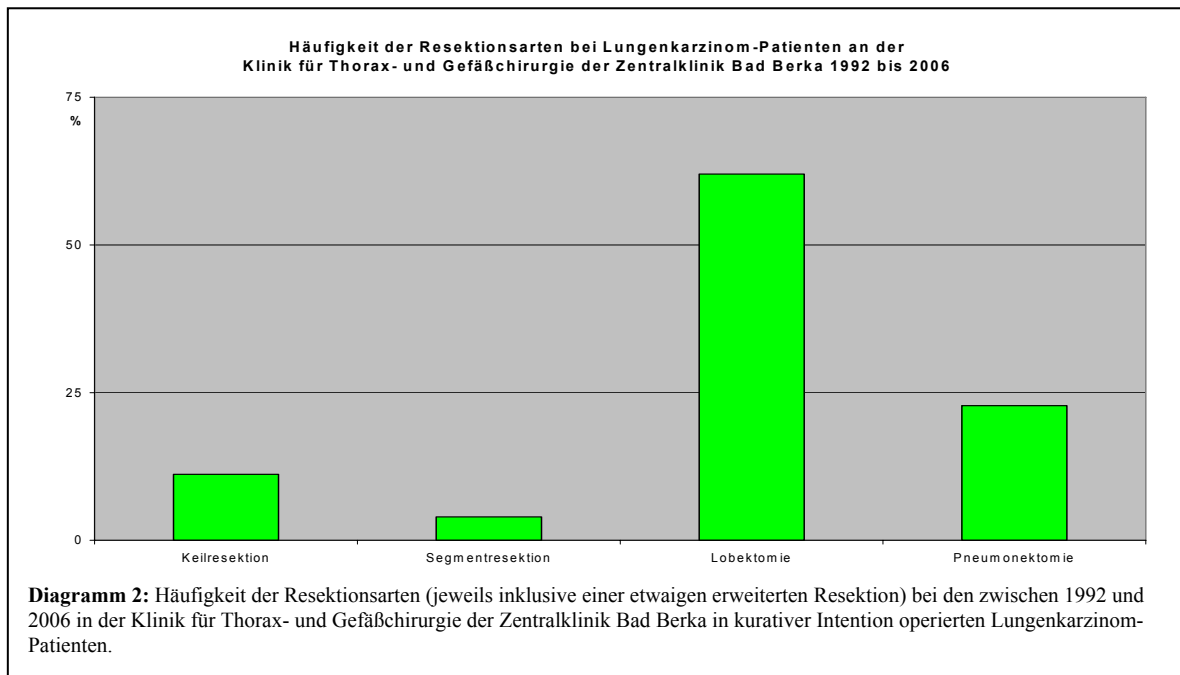
Aufgeführt sind in tabellarischer bzw. Diagrammform die Häufigkeiten thoraxchirurgischer Operationen an Patienten mit einem Lungenkarzinom in den Jahren 1992 bis einschließlich 2006 (Diagramm 1).



Im Schnitt wurden pro Jahr knapp 200 Patienten operativ behandelt. Auffällig ist, daß die Rate an explorativen Thorakotomien seit Ende der 90er Jahre deutlich abgenommen hat. Wurde 1992 noch bei fast 22% der Patienten der initial kurativ intendierte Eingriff explorativ bzw. palliativ beendet, so lag deren Anteil bereits 1995 bei 12%, 2000 bei rund 7,5% und 2006 bei etwa 5%.

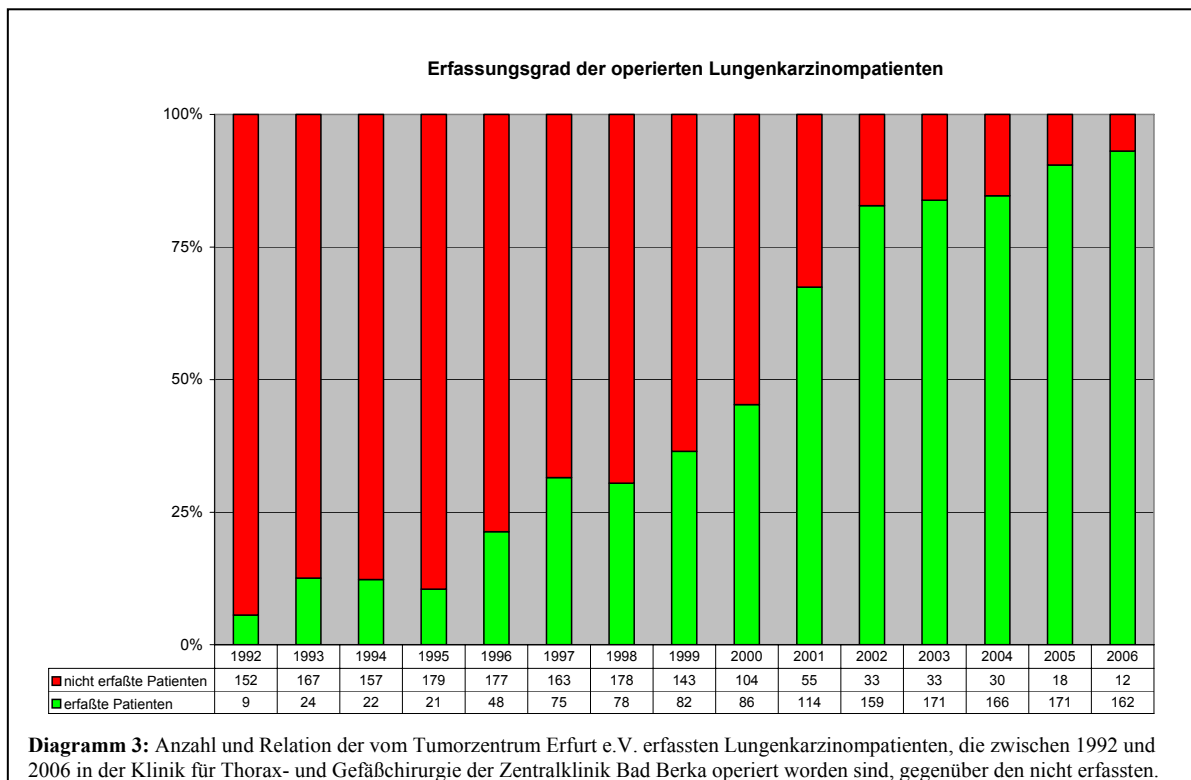
Insgesamt nahm die Rate an Pneumonektomien bis 1996 von 1992 ca. 20% auf 28,5% zu und ging seit dem mit einer minimalen Rate von rund 15% 2004 wieder auf Werte nahe um 20% zurück. Lob- bzw. Bilobektomien wurden tendenziell häufiger ausgeführt. 1993 lag deren Anteil lediglich bei etwa 56%. 2004 wurden fast 73% unserer Lungenkarzinompatienten lob- bzw. bilobektomiert. Auch der Anteil der Segmentresektionen stieg in dieser Zeit von unter 1% auf 2003 sogar mehr als 7%. Atypische Resektionen wurden tendenziell seltener vorgenommen. Ihr Anteil lag im Beobachtungszeitraum bei rund 11% mit einem Maximum 1993 von 19,5% und einem Minimum 2003 von etwa 4%.

Die Häufigkeit der in kurativer Intention vorgenommenen Resektionsarten insgesamt zeigt das folgende Diagramm (Diagramm 2).



Keilresektionen wurden in kurativer Intention bei 11,2%, Segmentresektionen bei 4%, Lobektomien bei 62% und Pneumonektomien bei 22,8% der Patienten vorgenommen. Die systematische bzw. radikale mediastinale Lymphadenektomie in der Lungenkarzinomchirurgie war auch schon zum Beginn des Beobachtungszeitraumes selbstverständlicher Standard in unserer Klinik.

Den Anteil unserer Patienten, der durch das Tumorzentrum Erfurt e.V. in den Jahren 1992 bis einschließlich 2006 erfaßt wurde, ist in der folgenden Grafik dargestellt (Diagramm 3).



Bis Mitte der 90er Jahre lag der Anteil der in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka operativ behandelten Patienten mit einem Lungenkarzinom, deren Daten an das Tumorzentrum Erfurt e.V. weitergeleitet wurden um 10%. Erst Ende der 90er Jahre gelang es zu realisieren, dass wenigstens von etwa einem Drittel unserer Lungenkarzinompatienten die tumorspezifischen Daten an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet wurden. Die Melderaten von mehr als 80% seit 2002 können immer noch nicht befriedigen. Allerdings gibt uns die Tendenz Hoffnung, in Zukunft die tumor- bzw. behandlungsspezifischen Daten aller unserer Patienten über das Tumorzentrum Erfurt e.V. auswerten zu können.

Insgesamt wurden die Daten von 46,4% der in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka operativ behandelten Patienten mit einem Lungenkarzinom an das Tumorzentrum Erfurt e.V. weitergegeben und im Folgenden ausgewertet. Betrachtet man nur die in kurativer Intention operierten Patienten ergibt sich eine Melderate von 49,6%.

5.2. Auswertung der Daten des Tumorzentrum Erfurt e.V.

In dieser Auswertung sind ausschließlich die Daten von den Patienten verwandt worden, die in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka wegen eines Lungenkarzinomes in den Jahren 1992 bis 2006 in kurativer Intention resezierend operativ behandelt wurden.

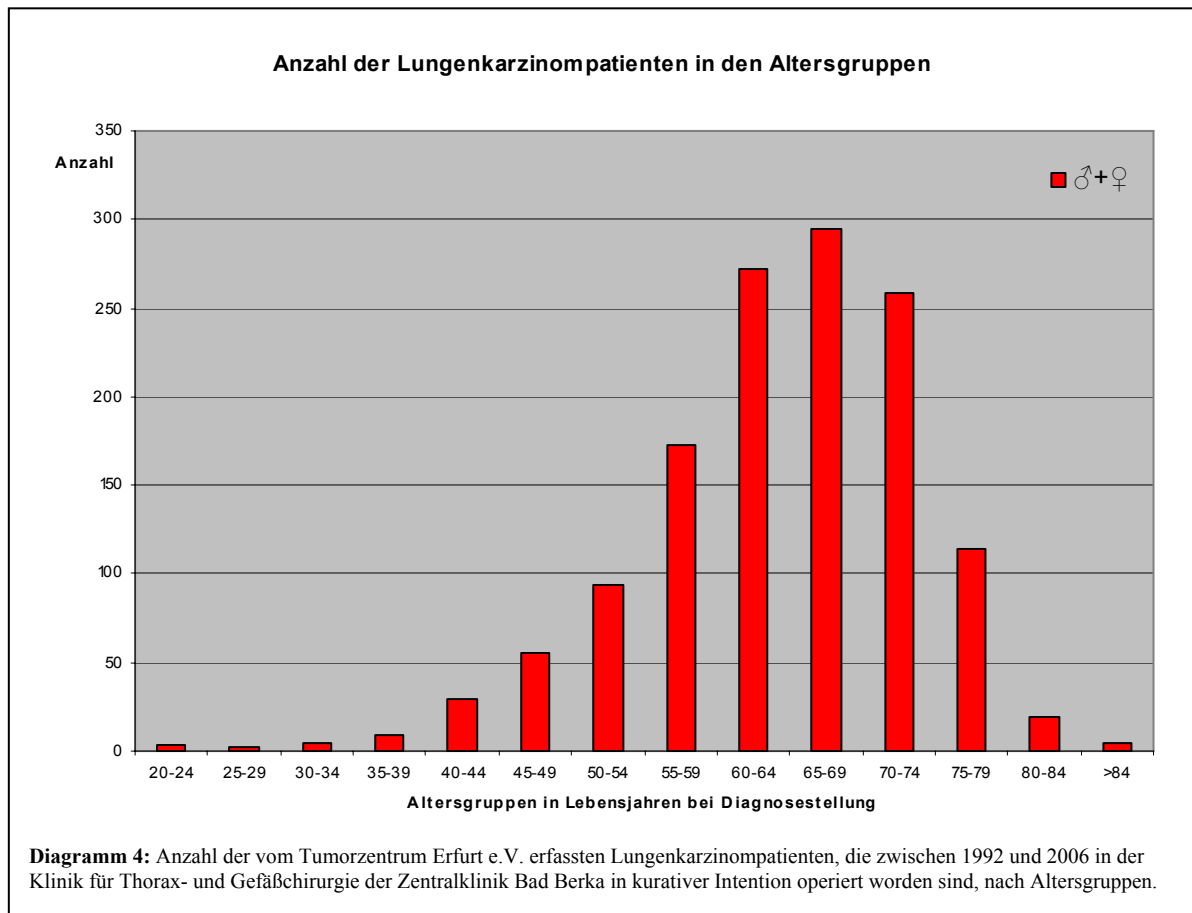
Kurativ intendiert ist eine Operation, wenn bereits bei der Indikationsstellung entsprechend der vorliegenden Befunde die reale Chance besteht, letztlich Tumorfreiheit gegebenenfalls auch in mehrzeitigen Behandlungsschritten zu erreichen.

Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die lediglich zum Staging, z.B. mediastinoskopiert, thorakoskopiert oder probethorakotomiert und in dem Sinne nicht in kurativer Intention operiert worden waren, es sei denn, dass sie im Nachgang noch einmal zur kurativen Resektion kamen.

5.2.1. Häufigkeiten

5.2.1.1. Auswertung nach Alter bei Diagnosestellung

Der Altersgipfel für Männer und Frauen zusammen befindet sich in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen. Die Altersverteilung entspricht denen von weit größeren Gesamtkollektiven in Deutschland (Diagramm 4). Der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung lag bei 64,3 Jahren.



5.2.1.2. Auswertung Alter versus Geschlecht

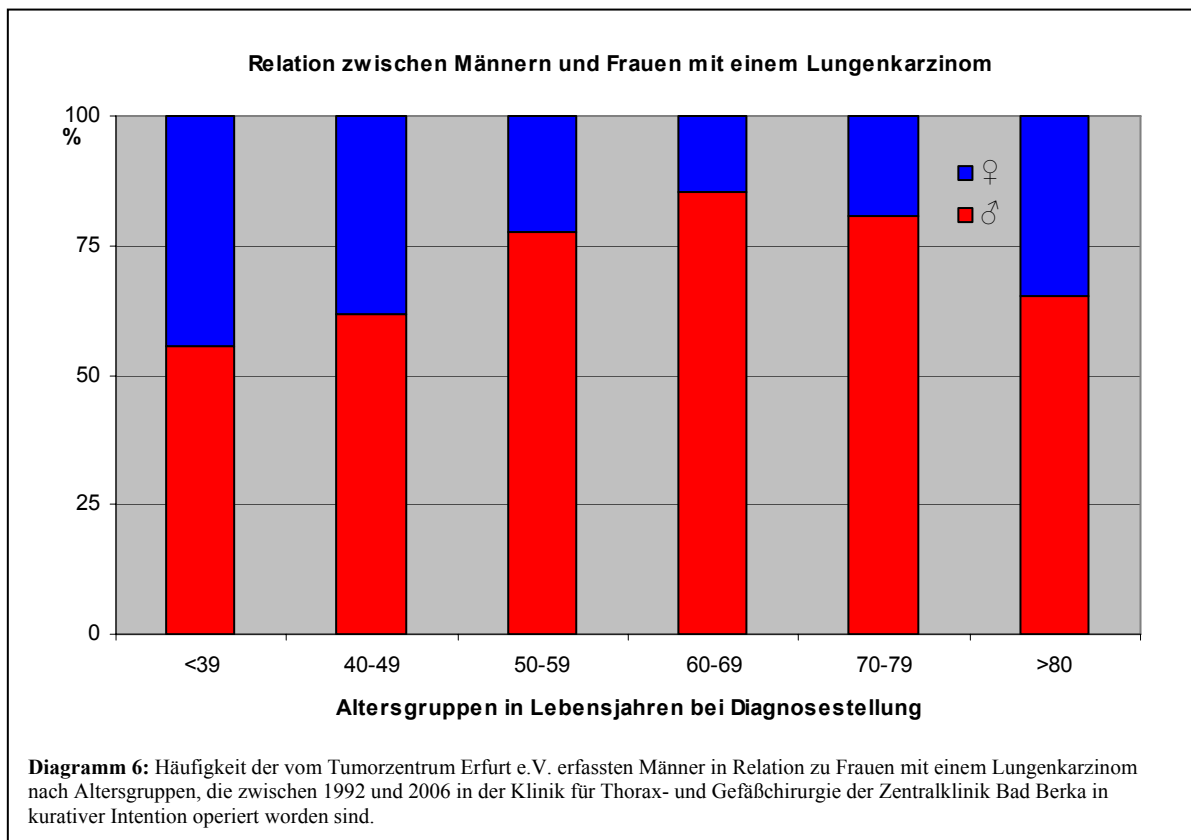
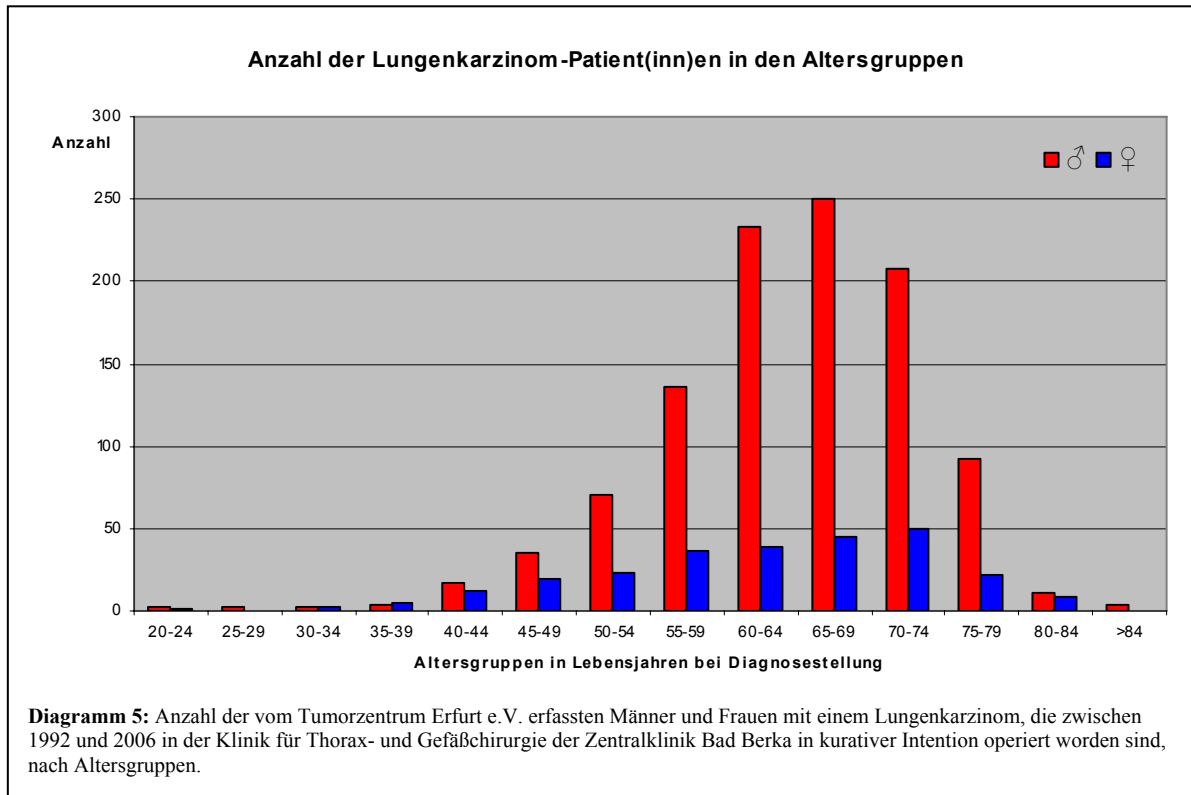
Männer sind wesentlich häufiger als Frauen wegen eines Lungenkarzinomes operativ behandelt worden. In diesem Patientengut liegt das Gesamtverhältnis Männer zu Frauen bei fast exakt 4 zu 1.

Werden Männer und Frauen als Gruppe gesondert betrachtet, so ergeben sich als Besonderheiten, dass der Altersgipfel bei den Männern nach steilem Anstieg ab der Altersgruppe der 35-jährigen in der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen bleibt. Bei den Frauen liegt dieser nach einem schwachen kontinuierlichen, schon bei den 20-Jährigen beginnenden Anstieg allerdings erst bei den 70- bis 74-Jährigen. Die Diagnose wurde bei Männern im Mittel im Alter von 64,7 Jahren, bei Frauen von 62,4 Jahren gestellt.

Zusätzlich fällt auf, dass das Verhältnis zwischen Männern und Frauen sich in den Altersgruppen deutlich wandelt. In der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen, freilich bei geringer Fallzahl, dominieren sogar die Frauen. Erst bei den über 40-Jährigen entspricht das Geschlechterverhältnis aufgrund des rasanten Häufigkeitsanstieges bei den Männern

zunehmend wieder dem gewohnten Augenschein, dass Männer weit häufiger an Lungenkrebs erkranken.

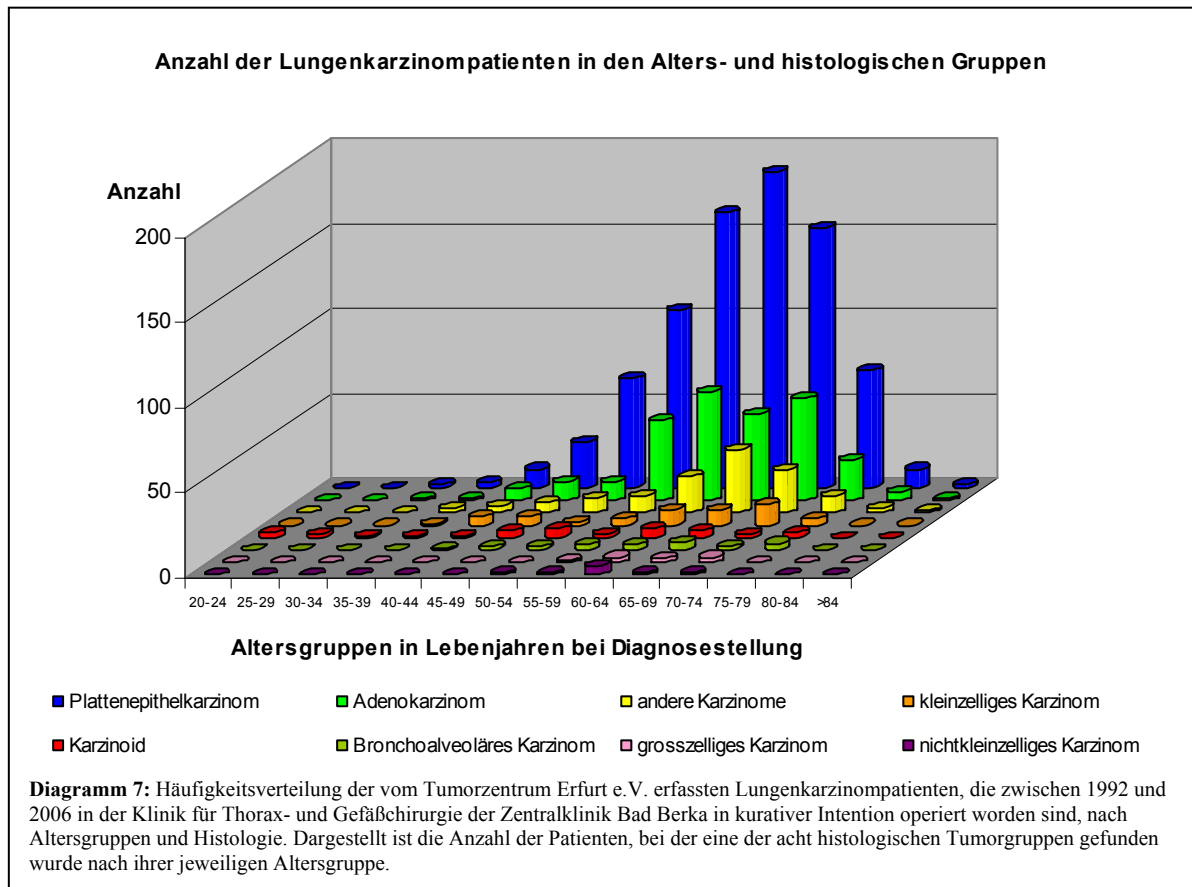
Es sollte allerdings auch nicht unerwähnt bleiben, dass der Anteil der Frauen ab den Altersgruppen der über 65-Jährigen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung mit zunehmendem Alter wieder deutlich ansteigt (Diagramme 5 und 6).



5.2.1.3. Auswertung Alter versus Histologie

Es sind die Prävalenzen aller in der Stichprobe aufgefundenen histologischen Gruppen in der Reihenfolge ihrer Gesamthäufigkeit abgebildet (Diagramm 7).

Die Plattenepithelkarzinome bestimmen aufgrund ihrer relativen Häufigkeit von fast 60% neben den Adenokarzinomen (21,33%) und den „anderen Karzinomen“ (9,72%) die Grafik. Als vierthäufigstes Karzinom ist der Kleinzeller nur noch zu knapp 4% in unserem, vom Tumorzentrum Erfurt e.V. erfassten thoraxchirurgischen Patientengut vertreten. Karzinoide wurden bei 2,5% und bronchoalveoläre Karzinome bei 1,66% der Patienten diagnostiziert bzw. operativ behandelt. Nur jeweils 0,68% der Patienten hatten ein als eigenständige histologische Gruppe erfasst „großzelliges“ und „nichtkleinzelliges“ Karzinom.



Auf die Darstellung der letztgenannten Gruppen wurde deshalb und aus Gründen der Übersichtlichkeit in den folgenden Grafiken verzichtet.

Schaut man sich die Häufigkeiten der histologischen Gruppen in den einzelnen Altersgruppen genauer an, so fällt auf, dass die insgesamt seltenen Karzinoide die „jugendlichen“ Altersgruppen, wenn auch bei sehr geringen Fallzahlen dominieren (Diagramm 8).

Nach einem kleineren Zwischengipfel in der Altersgruppe der 45-54Jährigen spielt diese Entität in unserem thoraxchirurgischen Patientengut kaum mehr eine Rolle.

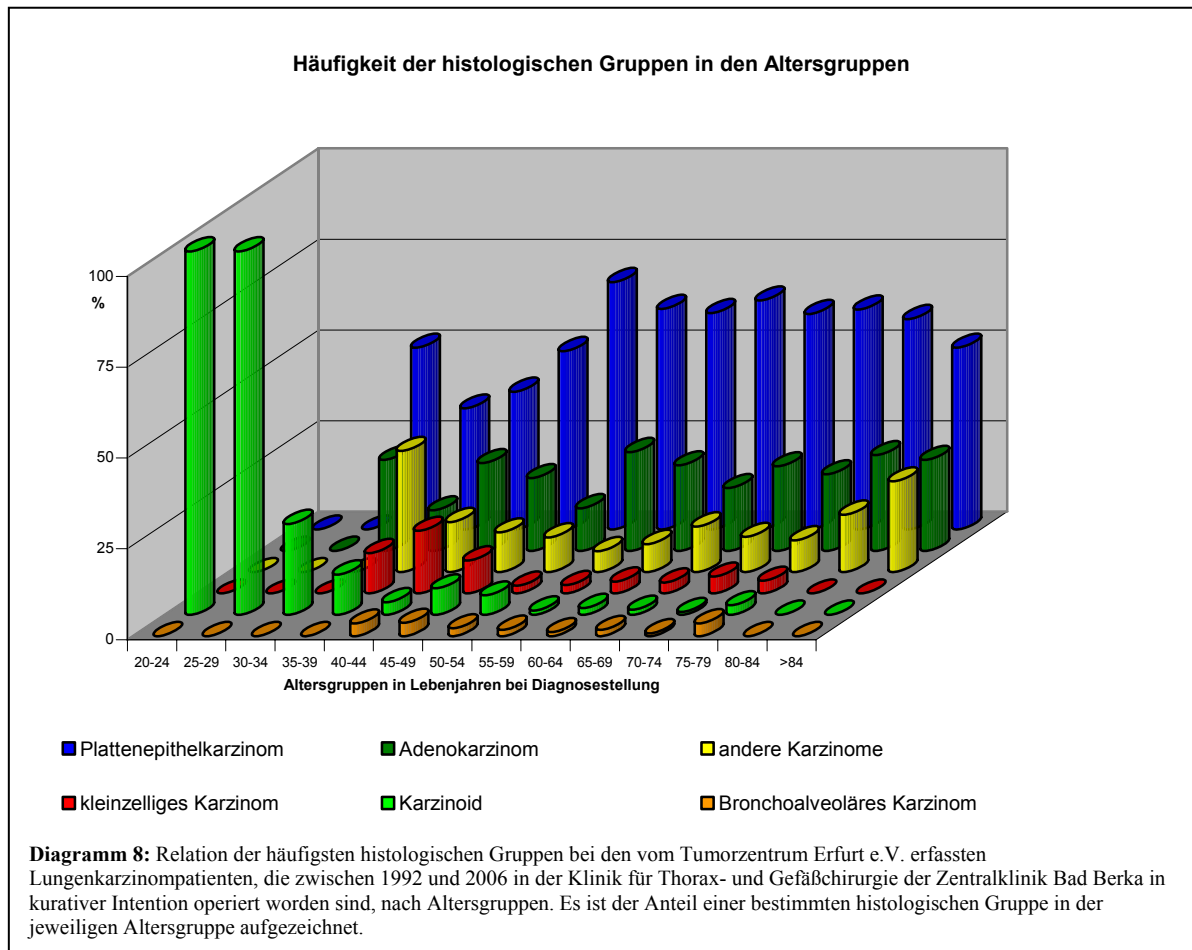
Insbesondere Platten- und Adeno-Karzinome werden beginnend mit knapp 50% ab der Altersgruppe der 35-39Jährigen bis zur Altersgruppe der 55-59Jährigen mit fast 90% zunehmend häufiger angetroffen. Danach sinkt ihr Anteil langsam wieder auf rund 75% in der Gruppe der über 84Jährigen ab.

Die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome ist in der Gruppe der unter 40Jährigen am niedrigsten, hat den größten Anteil mit fast 70% bei den 50-54Jährigen und fällt dann mit

einem Kontinuum bei den 55-79Jährigen um 60% auf 50% bei den über 84-Jährigen. Adenokarzinome sind häufiger in den Altersgruppen der 30-49Jährigen, der 55-64Jährigen und der über 70Jährigen. Deutlich seltener haben wir sie bei den 50-54Jährigen und den 65-69Jährigen Patienten operativ behandelt.

Die so genannten „anderen“ Karzinome sind am häufigsten bei den jüngeren und den älteren Patienten. In der Altersgruppe der 55-59Jährigen liegt das relative Minimum.

Kleinzellige Lungenkarzinome haben in unserer thoraxchirurgischen Praxis ihre Dominanz in der Altersgruppe der 35-49Jährigen mit relativen Häufigkeiten zwischen 9 und 17%. Auch bei den 70-79Jährigen wurden von uns Kleinzeller bei immerhin rund 4% der Patienten behandelt.

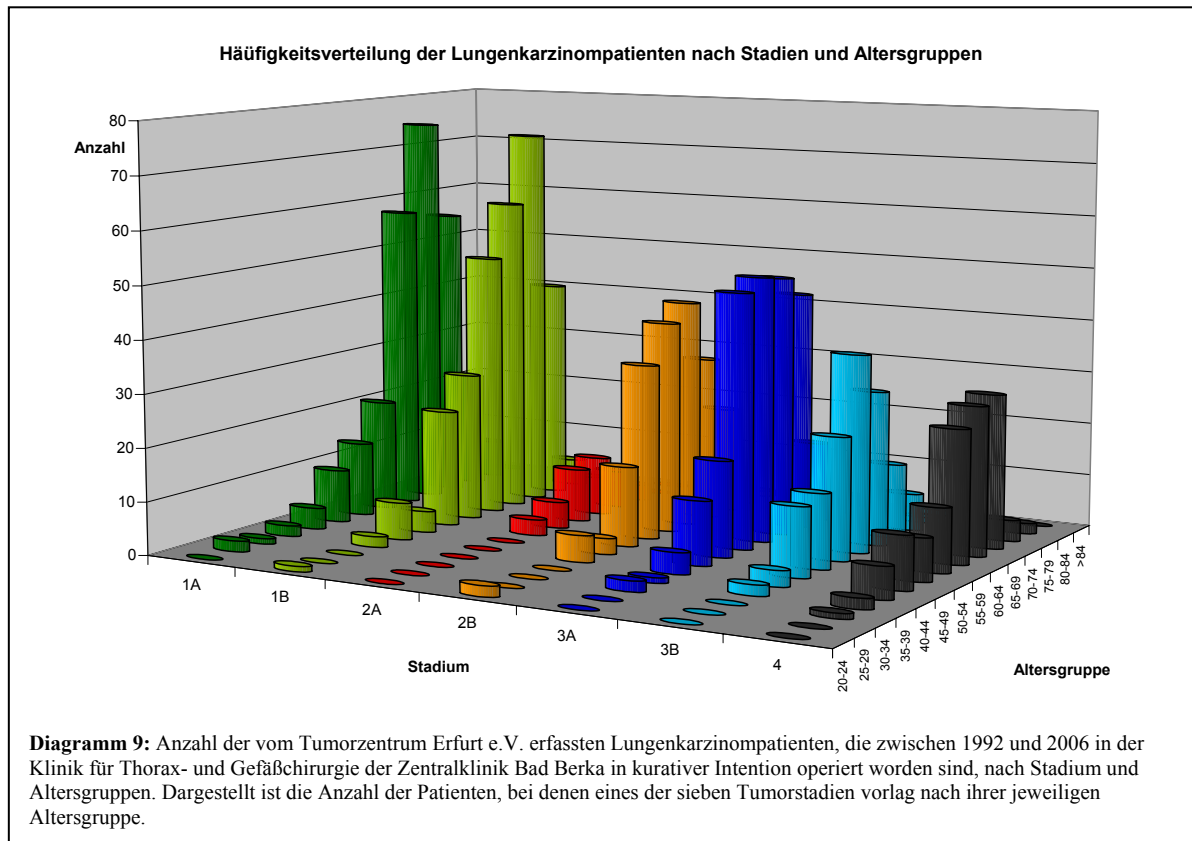


Bei den jüngeren operierten Patienten stellen sich die Karzinoide als eine besonders häufige histologische Gruppe dar. In der Altersgruppe der unter 29-Jährigen wurde praktisch nur diese Tumorentität operativ behandelt. Auch in den Gruppen der 30-39-Jährigen und der 45-54-Jährigen wurden relevante relative Häufigkeiten von 15,4% bzw. 6,0% beobachtet. Im Alter ab 55 Jahren liegt die relative Häufigkeit lediglich zwischen kleiner 1% und kleiner 3%, bei den über 80-Jährigen wurden Karzinoide gar nicht mehr beobachtet.

Die bronchoalveolären Karzinome sahen wir in den Altersgruppen der 40- bis 80-Jährigen mit einer relativen Häufigkeit 0,8 und 3,6%.

5.2.1.4. Auswertung Alter versus Stadium

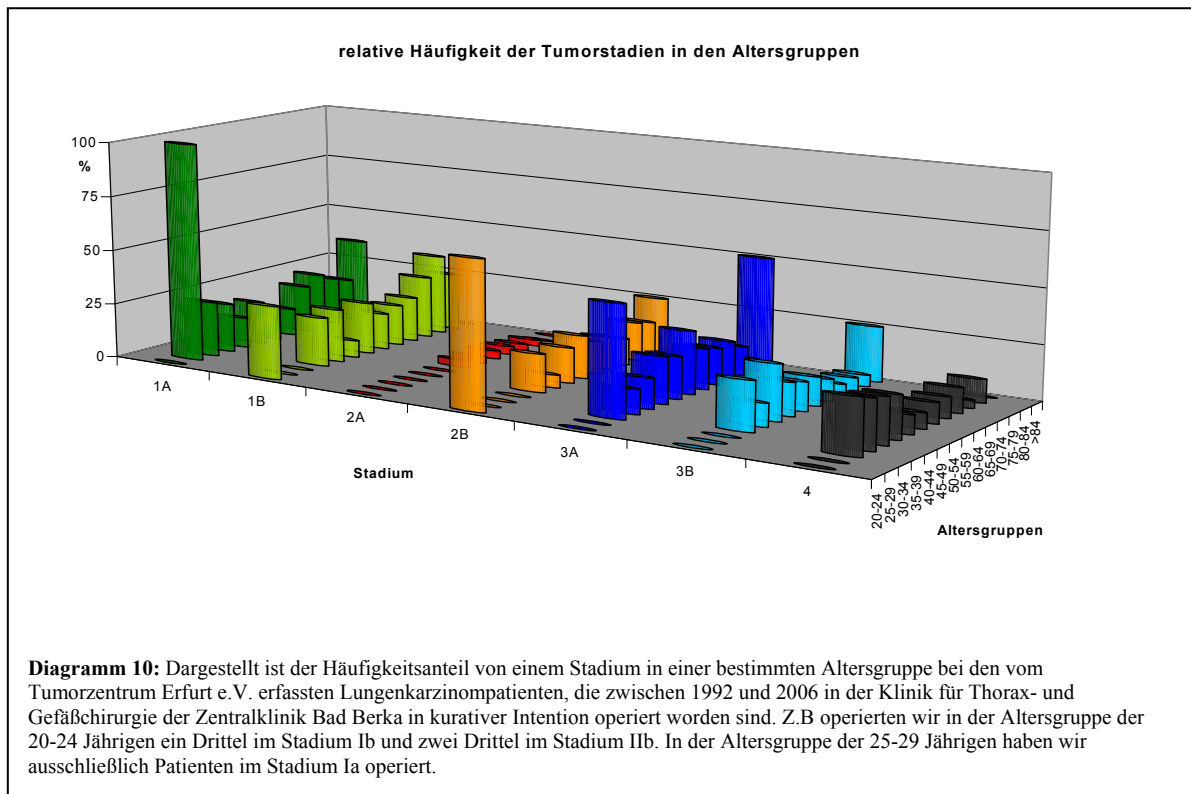
Auffällig sowohl absolut wie auch bei der Betrachtung der relativen Häufigkeiten ist, dass das Stadium IIa in allen Altersgruppen deutlich unterdurchschnittlich häufig zur Operation kam (Diagramme 9 und 10).



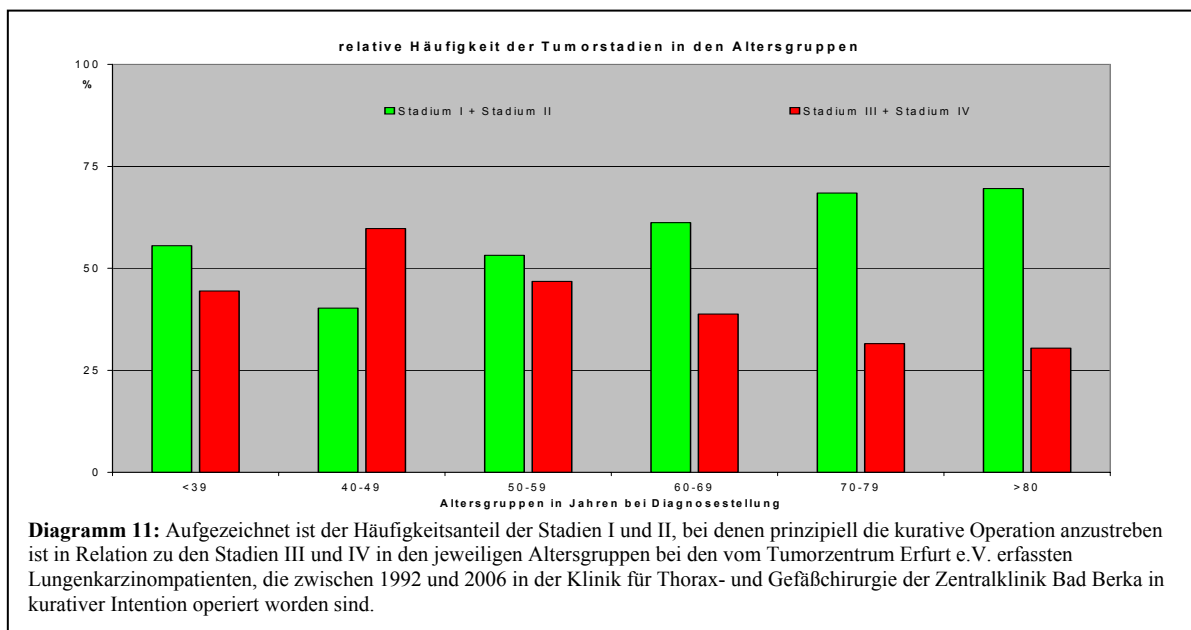
Das Stadium Ia wurde in der Altersgruppe bei den jüngeren und den älteren Patienten relativ häufiger operativ behandelt. Im Stadium Ib ist dieser Trend ebenfalls zu erkennen, die maximalen relativen Häufigkeiten verschieben sich jedoch um eine 5-Jahres-Altersklasse nach unten. Das Stadium IIa wurde in den Altersgruppen der 50- bis 69-Jährigen zwischen 2,6 und 3,7% operiert. Auch im Stadium IIb lässt sich wie in den Stadien Ia und Ib tendenziell erkennen, dass Patienten nach einem Maximum in jungen Jahren mit zunehmendem Alter wieder häufiger der chirurgischen Therapie zugeführt wurden.

In den Stadien IIIb und IV ist dieser Trend gegenläufig. Hier wurden die Patienten in jugendlichen Jahrgängen gar nicht, in den Altersgruppen der über 30-Jährigen jedoch mit abnehmender Häufigkeit bis zum höheren Alter operativ therapiert.

Der relative Altersgipfel des Stadium IIIa liegt in der Gruppe der 55-59-Jährigen, wenn man die geringen Fallzahlen der unter 39-Jährigen und der über 80-Jährigen einrechnet.

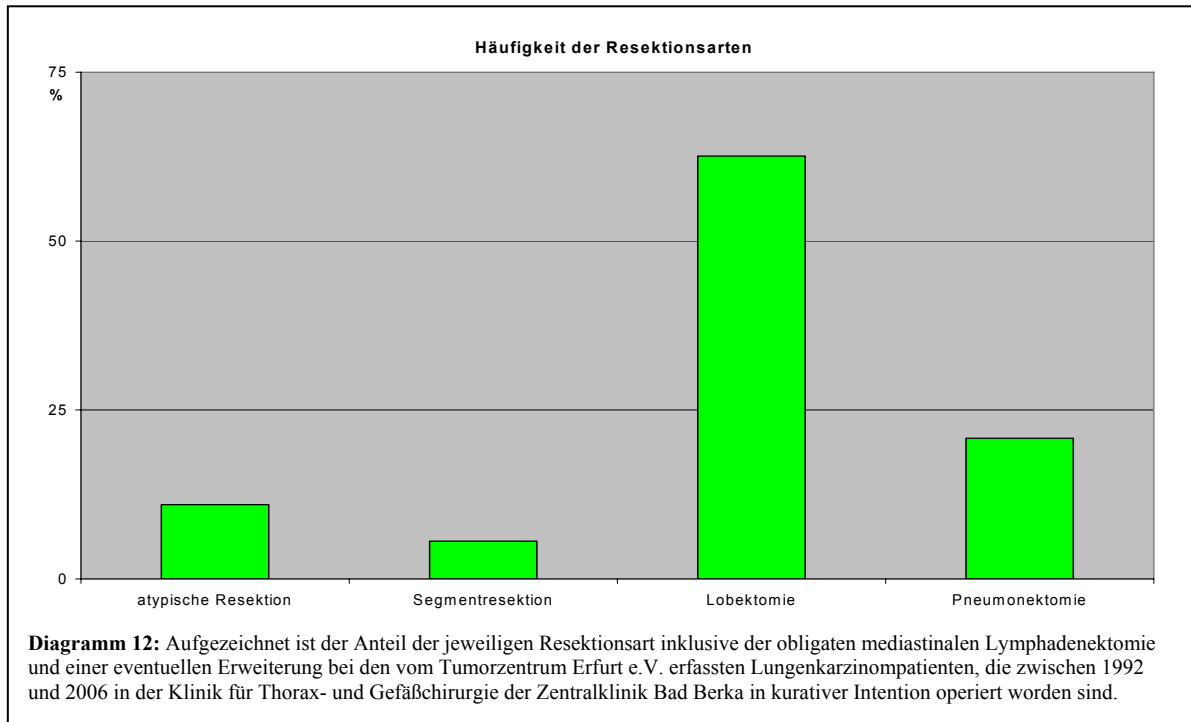


Faßt man die Altersgruppen in 10-Jahres-Kollektiven und stellt die entsprechend der Leitlinien primär operativ zu behandelnden Stadien I und II den primär nicht chirurgisch zu therapierenden Stadien III und IV gegenüber, bestätigt sich der Eindruck, daß mit Ausnahme der Altersgruppe der unter 39-Jährigen der Anteil der Patienten in den Stadien III und IV ab der Altersgruppen der 40- bis 49-Jährigen in den in unserem Patientengut mit zunehmendem Alter sinkt. Bei den unter 39-Jährigen lag deren Anteil bei 44,4%, im 5. Dezennium bei 59,8%. Danach ist eine Regredienz bis auf 30,4% bei den über 80-Jährigen zu verzeichnen. Ab der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen nimmt der Anteil der primär zu operierenden Stadien I und II von 40,2% auf knapp 70% zu (Diagramm 11).



5.2.1.5. Auswertung Alter versus Art der Resektion

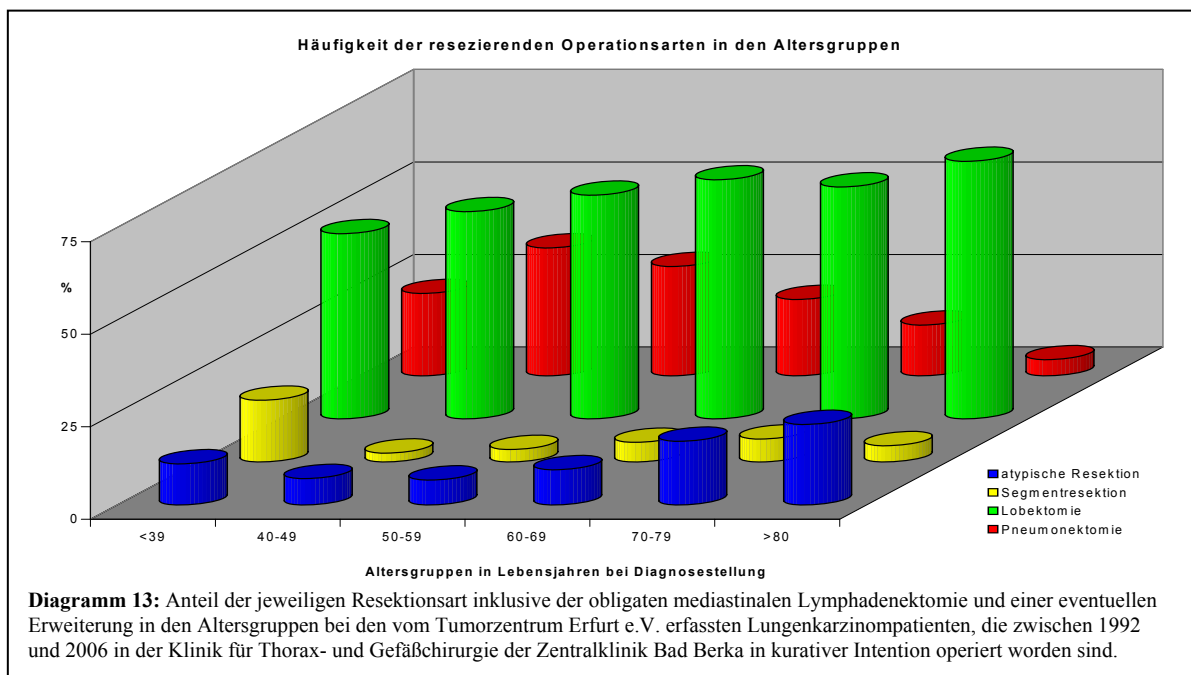
Auch bei der Betrachtung der Häufigkeiten thoraxchirurgisch etablierter Operationsverfahren in den Altersgruppen gibt es Auffälligkeiten (Diagramme 12 und 13).



Insgesamt wurden atypische Resektionen bei 11,0%, Segmentresektionen bei 5,6%, Lob- und Bilobektomien bei 62,6% und Pneumonektomien bei 20,8% unserer an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldeten Patienten mit einem Lungenkarzinom ausgeführt.

Die Zahlen beinhalten die obligate Lymphadenektomie und eventuell erforderliche erweiterte Resektionen (Diagramm 12).

Atypischen Resektionen in kurativer Intention wurden in der Altersgruppe der unter 39-Jährigen bei 11,1% ausgeführt, bei den 40- bis 59-Jährigen zwischen 6,7% und 7,1%. Danach ist ein Anstieg auf 21,7% bei den über 80-Jährigen zu verzeichnen (Diagramm 13).



Auch Segmentresektionen wurden in der Altersgruppe der unter 39-Jährigen mit 16,7% häufig vorgenommen. Bei der insgesamt seltenen Resektionsart hatten wir ein Minimum in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen (2,4%) und abgesehen von der Altersgruppe der unter 39-Jährigen ein Maximum bei den 70- bis 79-Jährigen (6,2%).

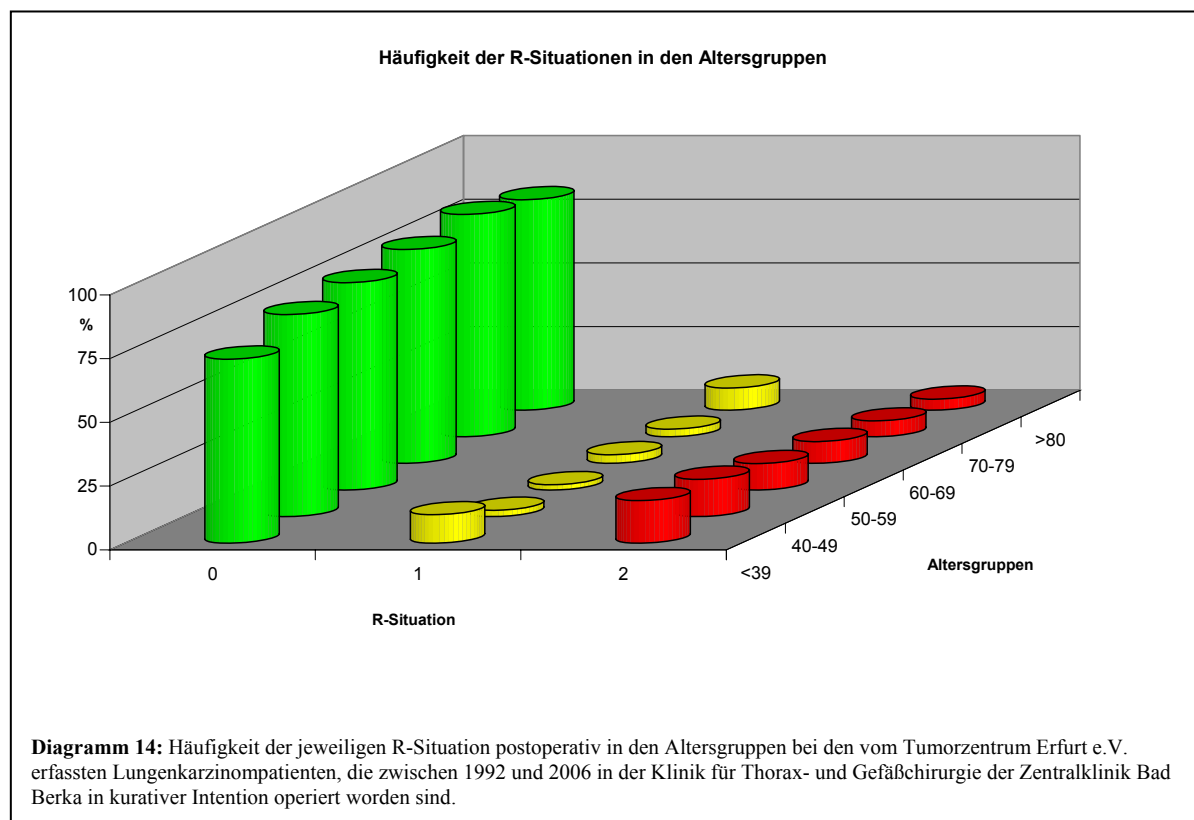
Lob- und Bilobektomien wurden mit zunehmendem Alter häufiger ausgeführt. Das Minimum liegt in der Altersgruppe der unter 39-Jährigen bei 50% und das Maximum in der Altersgruppe der über 80-Jährigen bei 69,6%.

Pneumonektomien wiederum wurden am häufigsten in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen ausgeführt (34,5%). Danach fällt ihr Anteil auf 4,4% bei den über 80-Jährigen ab.

5.2.1.6. Auswertung Alter versus R-Situation

Wie sah es nun mit der Qualität der Resektionen gemessen durch die histopathologische R-Klassifikation aus?

Erwartungsgemäß wurden die meisten, 84,3% der Patienten R0 reseziert. Die Rate der R1-Resektionen lag bei 3,3%. R2a – gesichert makroskopischer Residual-Tumor verblieben, jedoch nicht histologisch bestätigt – wurden 5,7% operiert. R2b-Resektionen – gesichert makroskopischer Residual-Tumor verblieben, der auch histologisch bestätigt wurde – waren bei 2,2% zu verzeichnen. Die Rate der ungeklärten histopathologischen R-Situation lag mit 4,5% unerwartet hoch.



R0-Resektionen wurden in der Altersgruppe der unter 39-Jährigen mit 72,2% am seltensten erreicht und in der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen mit 87,3% am häufigsten.

Dazwischen gibt es einen nahezu kontinuierlichen Anstieg. Lediglich in der Altersgruppe der über 80-Jährigen ist danach wieder ein Abfall auf 82,6% zu verzeichnen.

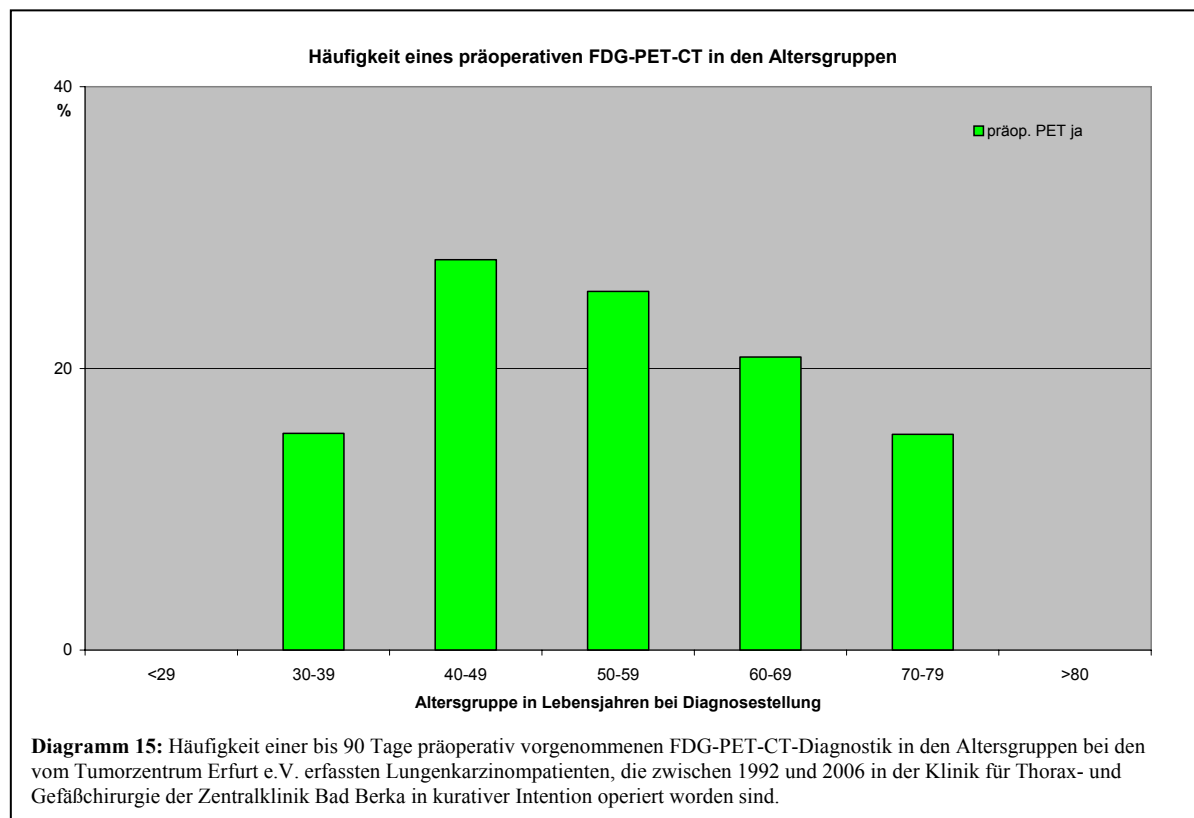
R1-Resektionen waren in den Altersgruppen der unter 39-Jährigen und der über 80-Jährigen mit 11,1% bzw. 8,7% am häufigsten. In den Altersgruppen der 40- bis 79-Jährigen lag die Rate lediglich zwischen 2,1% und 3,4%.

Bei den insgesamt 7,9% R2-resezierten Lungenkarzinomen ist deren Altersverteilung besonders interessant. Man stellt fest, dass die Rate der R2-Resektionen mit zunehmendem Alter von 16,7% bei den unter 39-Jährigen auf 4,4% bei den über 80-Jährigen abnimmt.

5.2.1.7. Auswertung Alter versus präoperativer PET-CT-Diagnostik

In den Altersgruppen hat die PET-CT-Diagnostik doch recht unterschiedlich die Indikation zur Operation beeinflusst (Diagramm 15).

Bei insgesamt jedem fünften unserer Patienten (20,3%) wurde präoperativ zur Klärung der Indikation ein FDG-PET-CT für notwendig erachtet.



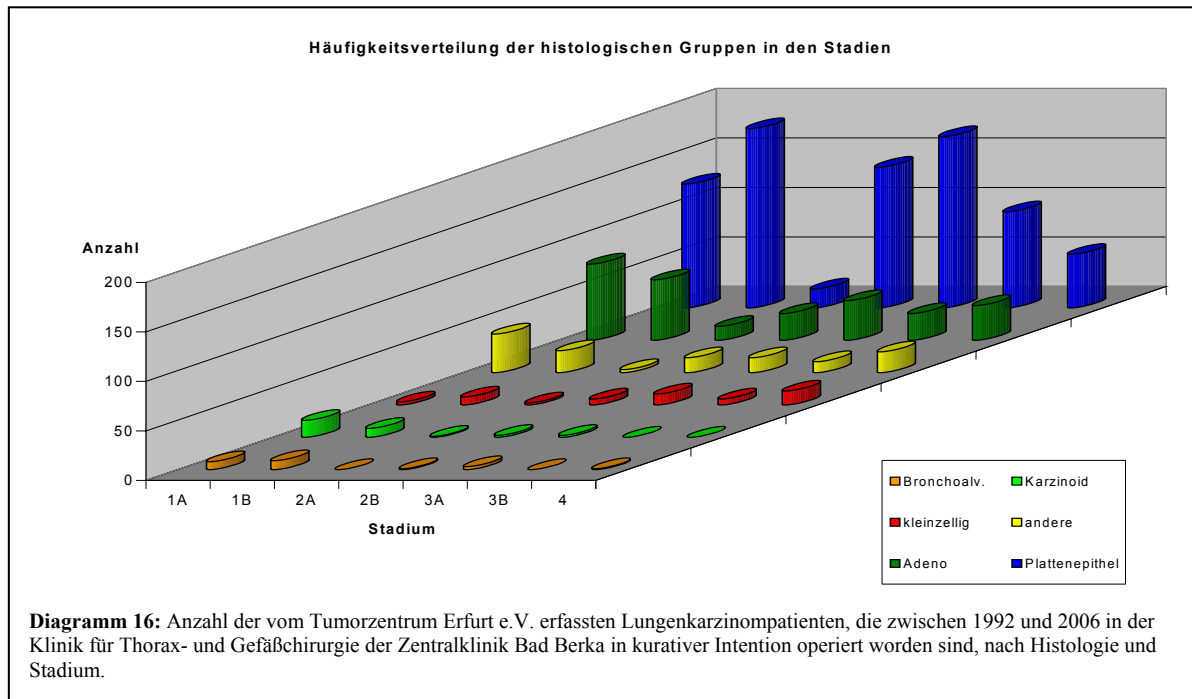
Auffällig ist, dass in den Altersgruppen der 40- bis 59-Jährigen deutlich und in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen immer noch leicht überrepräsentativ präoperativ mittels FDG-PET-CT diagnostiziert wurde.

In den Altersgruppen der unter 29-Jährigen haben wir wie bei den über 80-Jährigen keine Indikation gesehen, präoperativ ein PET-CT im Staging durchzuführen.

Auch in den Altersgruppen der 30- bis 39-Jährigen und der 70- bis 79-Jährigen wurde das klinische bzw. metabolische Stadium präoperativ unterdurchschnittlich häufig mittels einer FDG-PET-CT diagnostiziert.

5.2.1.8. Auswertung Stadium versus Histologie

Welche der histologischen Gruppen eines Lungenkarzinomes in den verschiedenen Stadien zur Operation kamen, wird in dieser Auswertung dargestellt (Diagramme 16 bis 18).



Absolut dominieren selbstverständlich wieder die Plattenepithelkarzinome aufgrund ihrer Häufigkeit in allen Stadien die Grafik. Allerdings fallen bereits in dieser Darstellung Besonderheiten der einzelnen histologischen Gruppen auf (Diagramm 16).

Karzinome mehr noch als bronchoalveoläre Karzinome wurden in relevanter Anzahl nur in den Stadien Ia und Ib operiert. Bei den Kleinzellern lässt sich ein Trend zur Operation eher in den Unterstadien „b“ und den Stadien III und IV erkennen. Die anderen Karzinome wurden in den Stadien in etwa gleich häufig operiert.

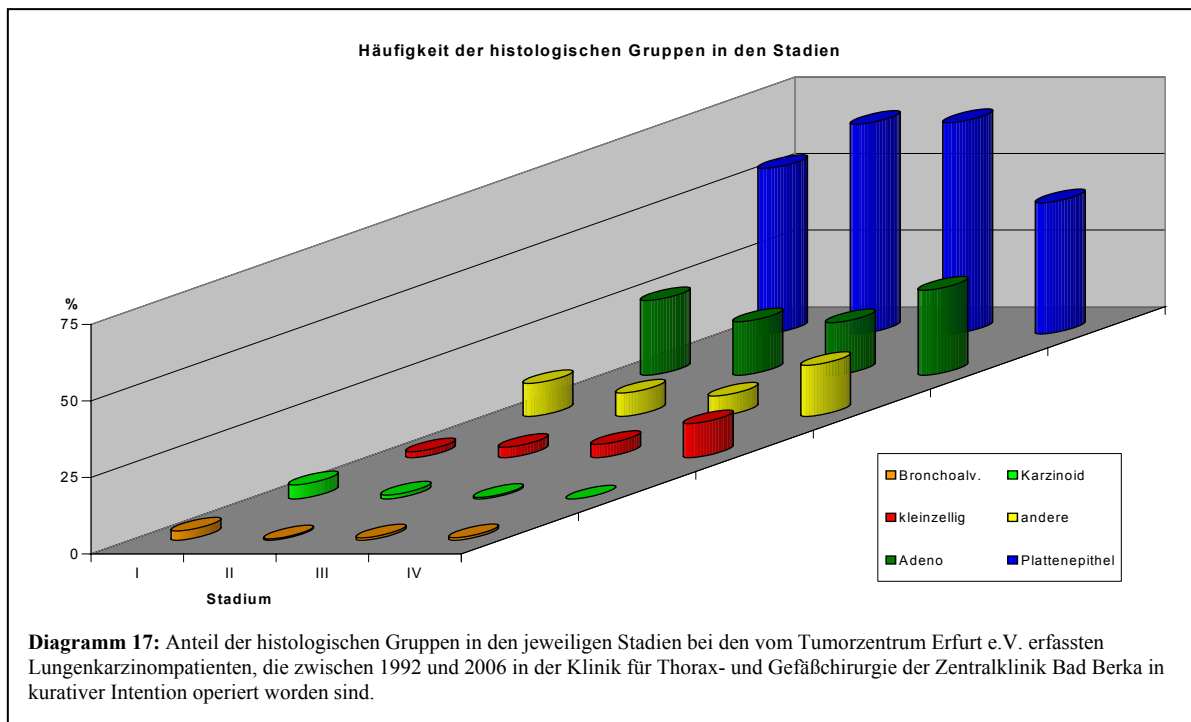
Adenokarzinome kamen in den Stadien I und III am häufigsten zur Operation. Auch die Plattenepithelkarzinome folgen diesem Trend.

Werden die einzelnen histologischen Gruppen in ihrer relativen Häufigkeit in den Stadien betrachtet, ergibt sich folgendes Bild (Diagramm 17).

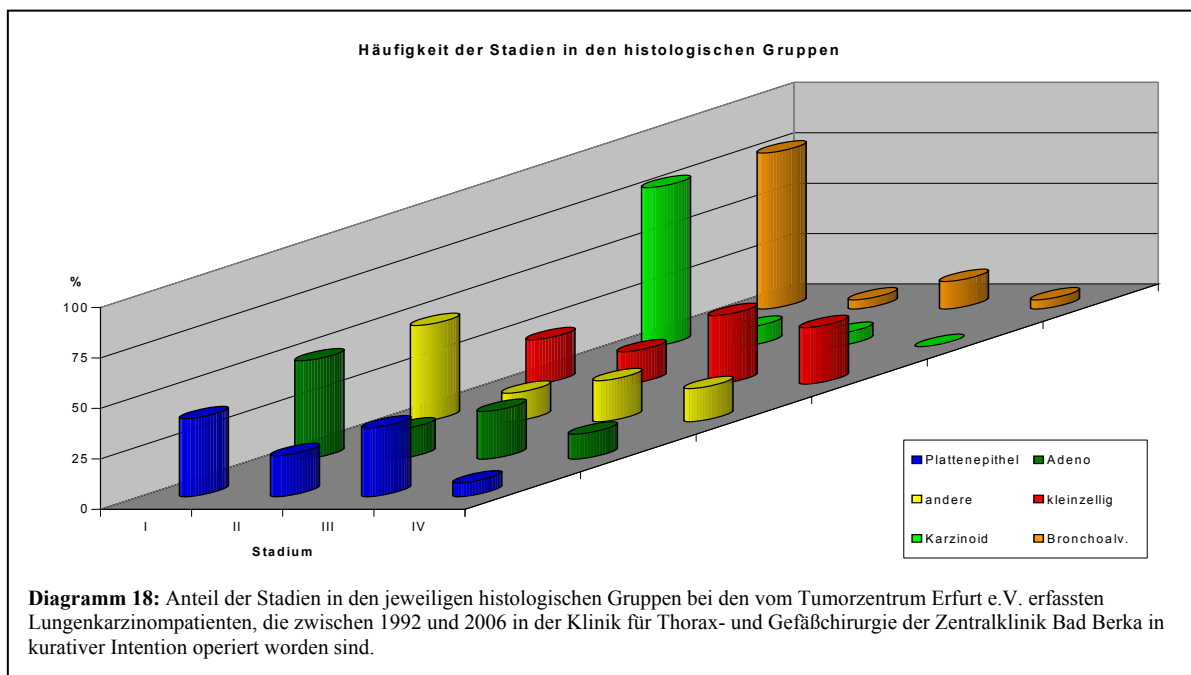
Wurde ein Lungenkarzinom im Stadium I operiert, handelte es sich bei 54,1% der Patienten um ein Plattenepithelkarzinom, bei 24,4% um ein Adenokarzinom, bei 10,8% um ein anderes Karzinom, bei 1,9% um ein kleinzelliges Karzinom, bei 4,6% um ein Karzinoid und bei 3,0% um ein bronchoalveoläres Karzinom.

Entsprechend liest sich das Diagramm für die Stadien:

Im Stadium IV wurden 42,9% Plattenepithelkarzinome, 27,8% Adenokarzinome, 16,7% andere Karzinome, 11,1% Kleinzeller, jedoch kein Karzinoid und nur 0,8% bronchoalveoläre Karzinome operiert.



Auch das folgende Diagramm gibt die relative Häufigkeit der histologischen Gruppen in den Stadien wieder (Diagramm 18). Es liest sich allerdings folgendermaßen:
 Wurde ein Plattenepithelkarzinom operiert, so fand sich bei 38,6% der Patienten ein Stadium I, bei 20,3% ein Stadium II, bei 34,1% ein Stadium III und bei 6,8% ein Stadium IV.

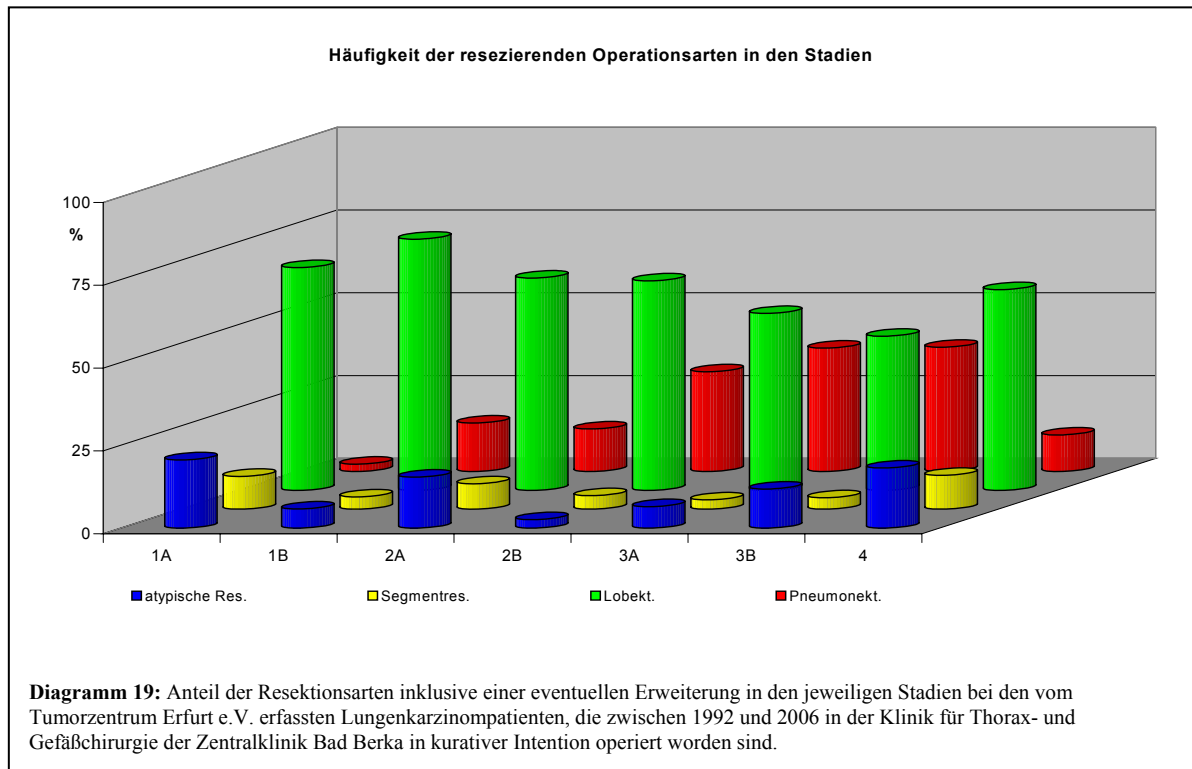


Ein ähnliches Muster ist bei den Adenokarzinomen und den anderen Karzinomen erkennbar. Auch hier wurden die meisten Patienten im Stadium I (48,8% bzw. 47,7%) und im Stadium III (23,7% bzw. 20,3%) operiert. Gänzlich anders verhält sich das kleinzellige Karzinom. Im Stadium III wurden 34% und im Stadium IV 28% der Patienten operiert, im Stadium I und II lediglich 22% bzw. 16%. Karzinoide kamen praktisch nur in den Stadien I, II und III mit 78,8%, 9,1% und 6,1% zur Operation. Auch bei den bronchoalveolären Karzinomen dominierte das Stadium I mit 77,3%. Die Stadien II und IV machten jeweils 4,6% und das Stadium III 13,6% aus.

5.2.1.9. Auswertung Stadium versus Art der Resektion

In den Stadien wurden die etablierten Resektionsarten unterschiedlich häufig eingesetzt (Diagramm 19).

Während Pneumonektomien bis zum Stadium IIa mit 2,2%, 14,6% und 12,8% nur eine untergeordnete Rolle spielten, nimmt ihr Anteil bereits im Stadium IIb auf 30,1% zu. Im Stadium IIIa und IIIb wurden 37,2% bzw. 37,5% der Patienten pneumonektomiert. Lob- bzw. Bilobektomien waren in den Stadien I und II mit jeweiligen Anteilen auch in den Unterstadien deutlich über 60% z.T. über 70% am häufigsten. Nach dem Maximum im Stadium Ib mit 75,8% fällt ihr Anteil bis zum Stadium IIIb auf 46,5% ab.



Das Stadium IV wurde zu 60,6% durch eine Lob- bzw. Bilobektomie therapiert.

Segmentresektionen wurden in den Stadien in etwa gleich häufig ausgeführt. Die Maxima liegen mit 9,9% und 10,2% in den Stadien Ia und IV. Dazwischen lag ihr Anteil bei 2,8% bis 7,7%. Auffällig ist die Häufung in den Unterstadien Ia bzw. IIa.

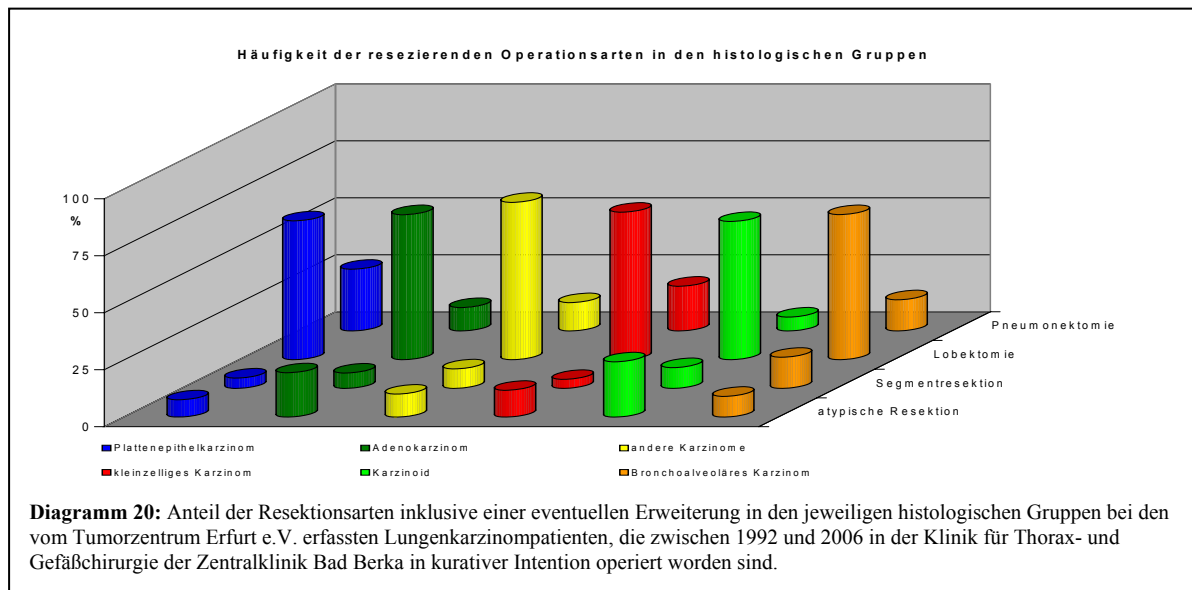
Eine gleichartige Häufung wurde bei den atypischen Resektionen beobachtet.

Hier wurden im Stadium Ia 20,6% der Patienten, im Stadium Ib nur noch 5,8%, im Stadium IIb wieder 15,4% und im Stadium Iib 2,6% durch eine atypische Lungenresektion und radikale mediastinale Lymphadenektomie operativ behandelt.

Ab dem Stadium IIIa mit 6,5% ist dann wieder ein kontinuierlicher Anstieg bis zu 18,1% im Stadium IV zu verzeichnen.

5.2.1.10. Auswertung Histologie versus Art der Resektion

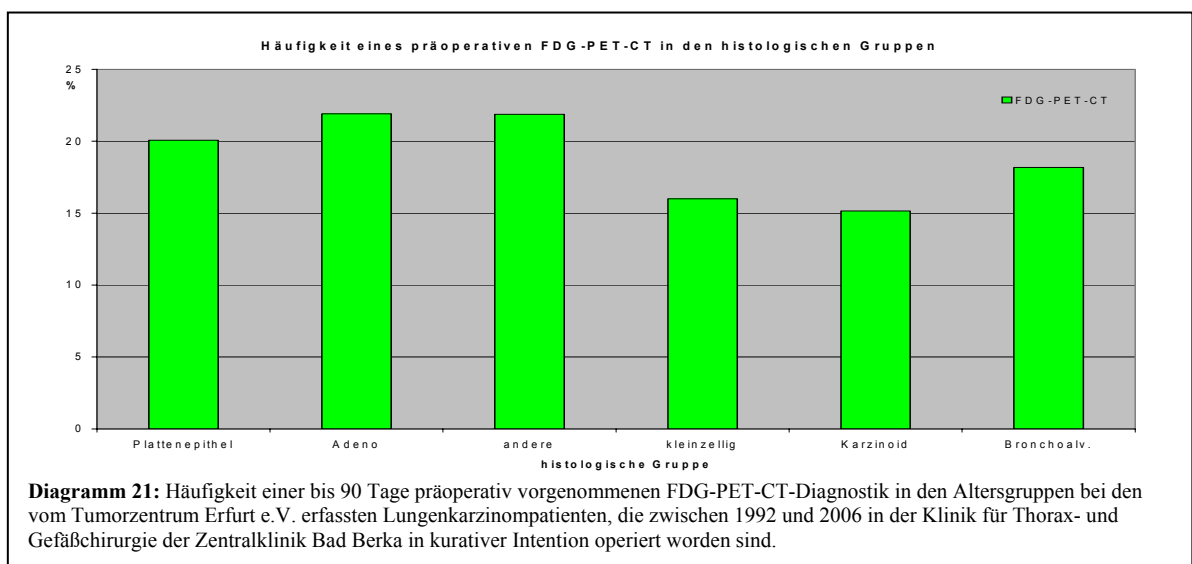
In allen histologischen Gruppen dominiert die Lob- bzw. Bilobektomie mit relativen Häufigkeiten von 60,6% bis 69%. Pneumonektomien wurden am häufigsten mit 27,1% beim Plattenepithelkarzinom, gefolgt beim kleinzelligen Karzinom mit 19,6% ausführt (Diagramm 20).



Das Minimum mit 6,1% wurde bei den Karzinoiden beobachtet. Bei Adenokarzinomen, den anderen und bronchoalveolären Karzinomen lag die Pneumonektomierate zwischen 10,2% und 13,6%. Segmentresektionen wurden am häufigsten bei den bronchoalveolären Karzinomen (13,6%) vorgenommen. Das Minimum lag bei den Kleinzellern mit 3,9%. Die anderen histologischen Gruppen wurden zu 4,5% bis 8,5% durch eine Segmentresektion behandelt. Atypische Resektionen haben wir bei Karzinoiden und Adenokarzinomen mit 24,2% und 19,4% vorgenommen. Bei den anderen histologischen Gruppen lag die Rate atypischer Resektionen zwischen 7,6% und 11,8%.

5.2.1.11. Auswertung präoperative FDG-PET-CT versus Histologie

Bei einem Durchschnitt von 20,3% unserer Patienten, bei denen ein FDG-PET-CT präoperativ vorgenommen wurde, ist in diesem Diagramm ersichtlich, dass wir die

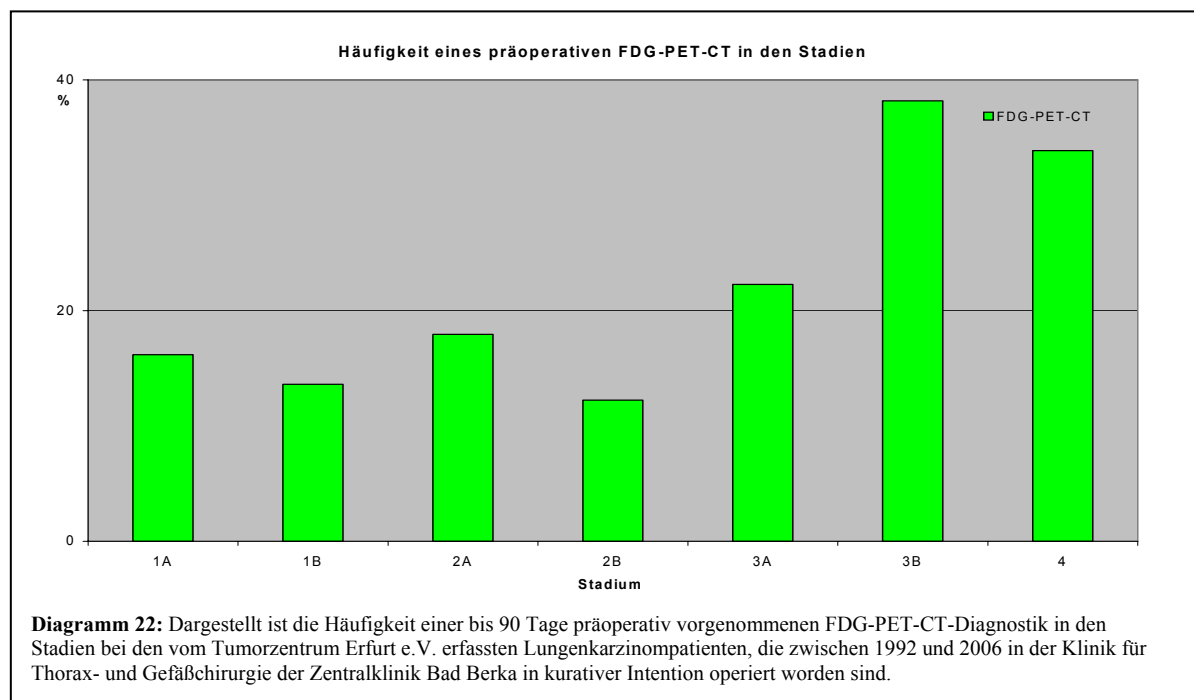


metabolische Diagnostik bei den Adenokarzinomen und den anderen Karzinomen leicht überdurchschnittlich, bei Kleinzellern und dem Karzinoid deutlich und den bronchoalveolären Karzinomen leicht unterdurchschnittlich eingesetzt haben (Diagramm 21).

Die letztgenannten drei Gruppen sind zahlenmäßig jedoch relativ klein, so dass die Art der Histologie insgesamt von untergeordneter Bedeutung in der Veranlassung eines metabolischen Stagings war.

5.2.1.12. Auswertung FDG-PET-CT versus Stadium

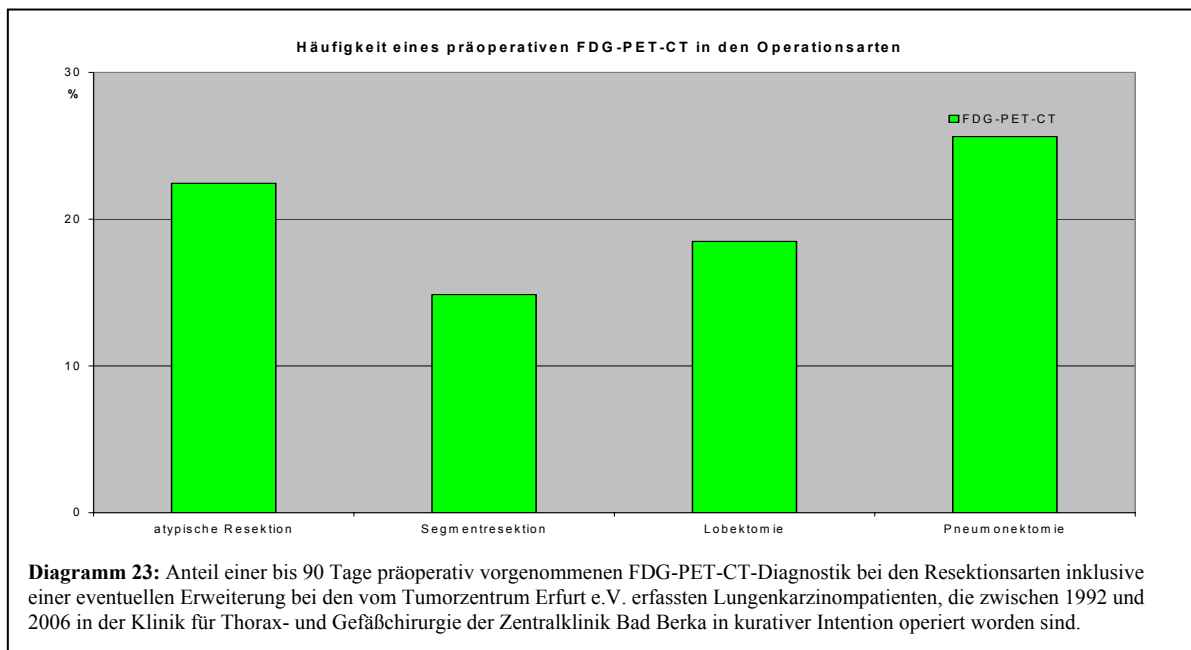
Ganz überwiegend haben wir bei Patienten in den Stadien IIIb und IV mit 38,2% bzw. 33,9% die Indikation zur Operation durch ein FDG-PET-CT gestellt. Im Stadium IIIa waren es mit 22,3% auch noch mehr als der Durchschnitt (Diagramm 22).



Am seltensten wurde ein FDG-PET-CT im Stadium IIb und Ib (12,2% bzw. 13,6%) durchgeführt. Selbst in den Stadien Ia und IIa wurden mit 16,2% und 18,0% relativ nur etwa halb so viele Patienten wie in den Stadien III und IV metabolisch diagnostiziert.

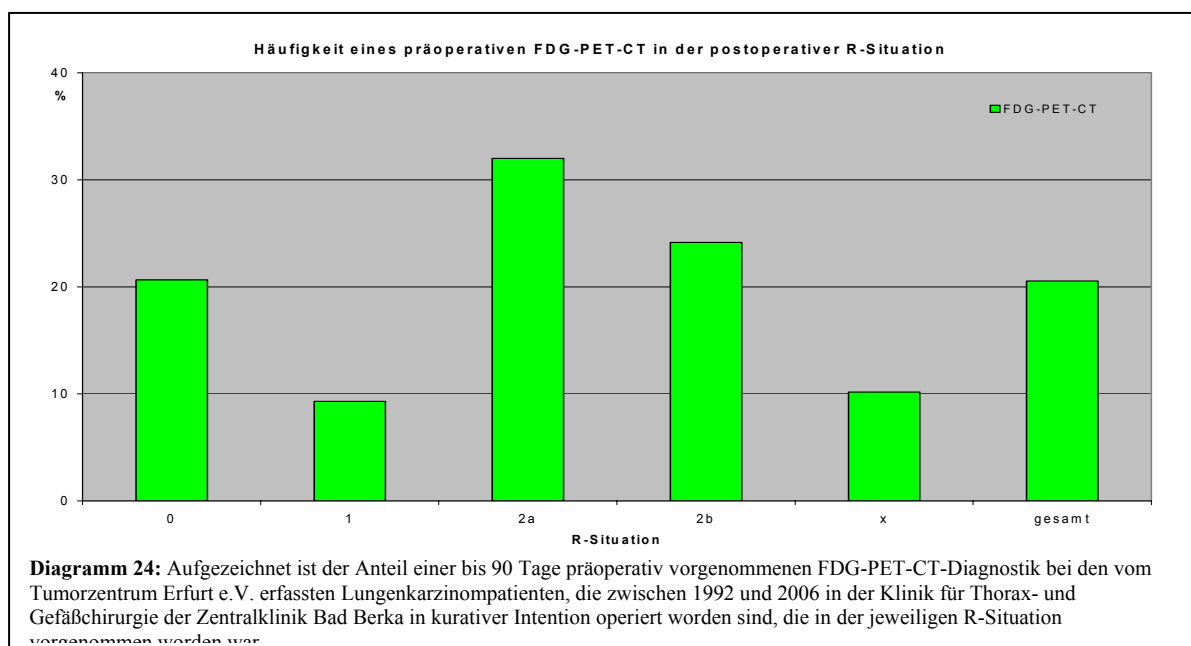
5.2.1.13. Auswertung FDG-PET-CT versus Art der Resektion

Überdurchschnittlich häufig haben wir ein FDG-PET-CT präoperativ vor atypischen Resektionen und Pneumonektomien durchgeführt. Bei 22,4% und 25,6% der Patienten trug das FDG-PET-CT präoperativ zur Klärung der Indikation bei. Die Indikation zu Segmentresektionen und Lob- bzw. Bilobektomien wurde mit 14,9% und 18,5% unterdurchschnittlich häufig metabolisch gesichert (Diagramm 23).



5.2.1.14. Auswertung FDG-PET-CT versus R

Während bei den R0-resezierten Patienten bei 20,6% durchschnittlich häufig eine FDG-PET-CT-Diagnostik der Operation voranging, wurde diese bei den R1-resezierten mit 9,3% weit unterdurchschnittlich und bei den R2-resezierten mit insgesamt 29,8% erheblich überdurchschnittlich vorgenommen (Diagramm 24).

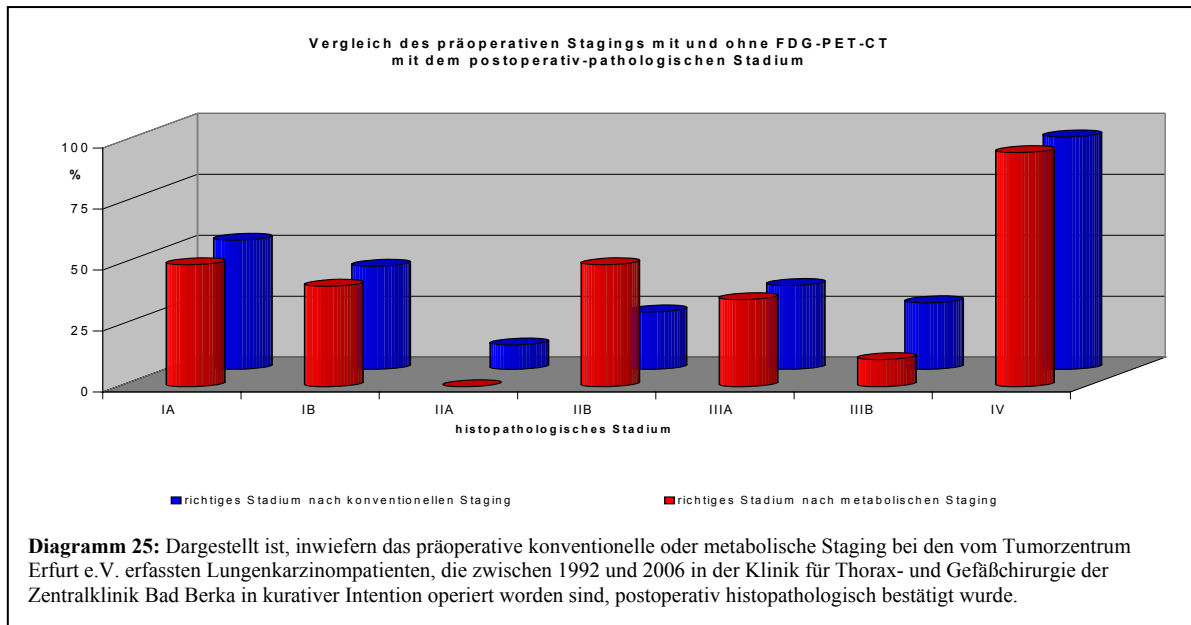


Die Häufigkeit lag bei R2a-Resektionen bei 32% und bei R2b-Resektionen bei 24,1%.

Auch bei postoperativ ungeklärt gebliebener R-Klassifikation ist präoperativ mit 10,2% weit unterdurchschnittlich metabolisch diagnostiziert worden.

5.2.1.15. Auswertung zur Qualität der präoperativen FDG-PET-CT-Diagnostik

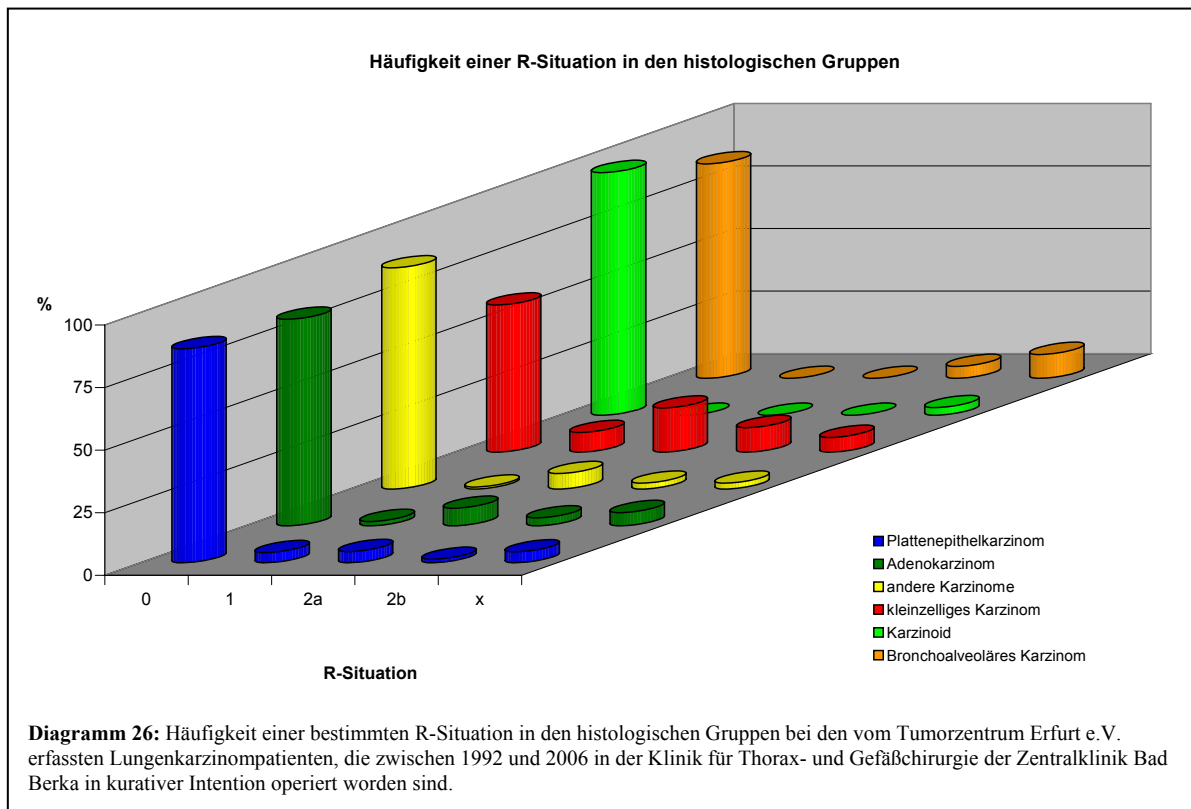
Interessanterweise wurde bei den Patienten, bei denen kein FDG-PET-CT präoperativ durchgeführt wurde, das histopathologische Stadium ähnlich richtig diagnostiziert.



Unterschiede sind lediglich in den Stadien IIA und b sowie IIIB erkennbar (Diagramm 25).

5.2.1.16. Auswertung R versus Histologie

Alle histologischen Gruppen wurden vornehmlich R0-reseziert. Die Rate lag im Minimum bei den Kleinzellern 58,8% und im Maximum bei den Karzinoiden mit 97%. R1-Resektionen wurden bei den Kleinzellern am häufigsten beobachtet (7,8%).



Bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen lag die Rate lediglich bei 4,1% und 1,8%. Die anderen Karzinome wurden zu 0,8% und die Karzinomide gar nicht R1-reseziert. Wir hatten bei den Kleinzellern die höchste Rate an R2-Resektionen (R2a 17,6% und R2b 9,8%) zu verzeichnen. Bei den Karzinoiden kam keine R2-Resektion vor, bei den anderen histologischen Gruppen lag die Rate zwischen 4,8% bei den bronchoalveolären und 10,3% bei den Adenokarzinomen.

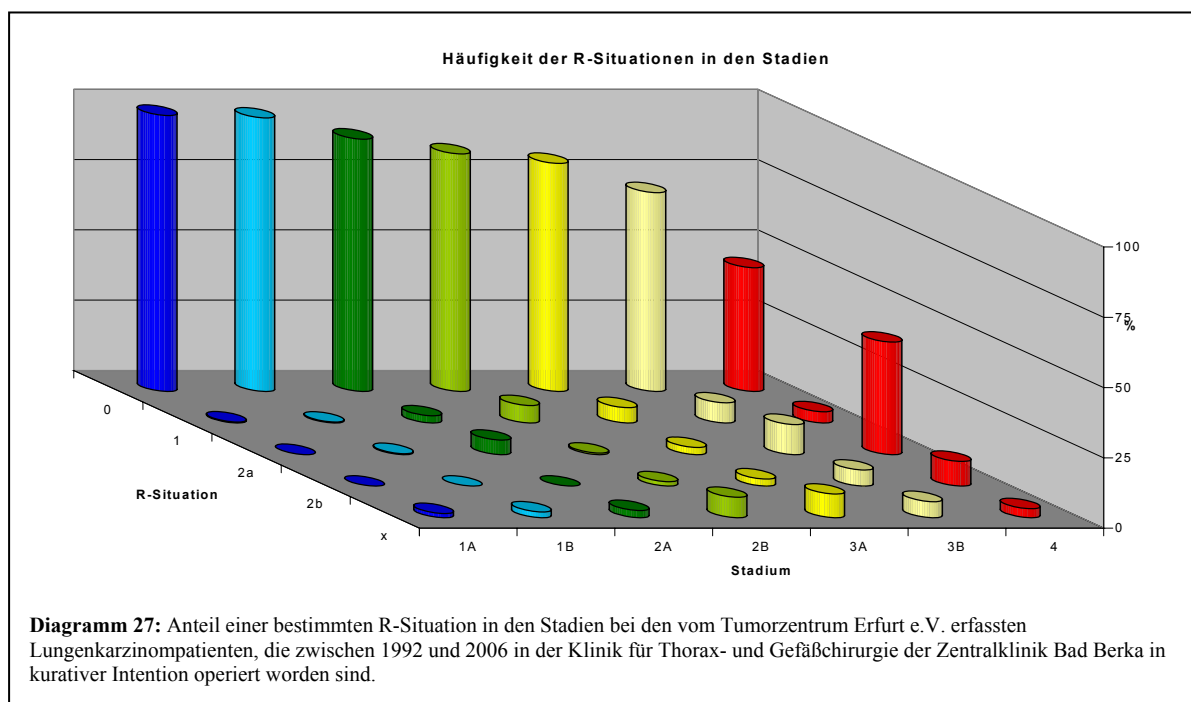
Interessant ist, dass außer bei den bronchoalveolären Karzinomen die R2a-Resektionen mehr als doppelt so häufig wie die R2b-Resektionen vorkamen (Diagramm 26).

5.2.1.17. Auswertung R versus Stadium

Die Rate der R0-Resektionen fällt erwarteter Maßen von sehr guten 98,2% und 97,2% im Stadium Ia bzw. b nach den höheren Stadien ab. Immerhin erzielten wir im Stadium IV noch bei 44% unserer Patienten eine R0-Resektion (Diagramm 27).

R1-Resektionen steigen bis zum Stadium IIb auf 7,1% an. Im Stadium IV hatten wir nur 4% R1-Resektionen.

Die R2-Resektionen sind insofern schwieriger zu beurteilen, als es zwar in jedem Fall um makroskopisch verbliebenen Residualtumor geht, der allerdings in der Kategorie R2a nicht, in der Kategorie R2b sehr wohl histologisch bestätigt wurde.

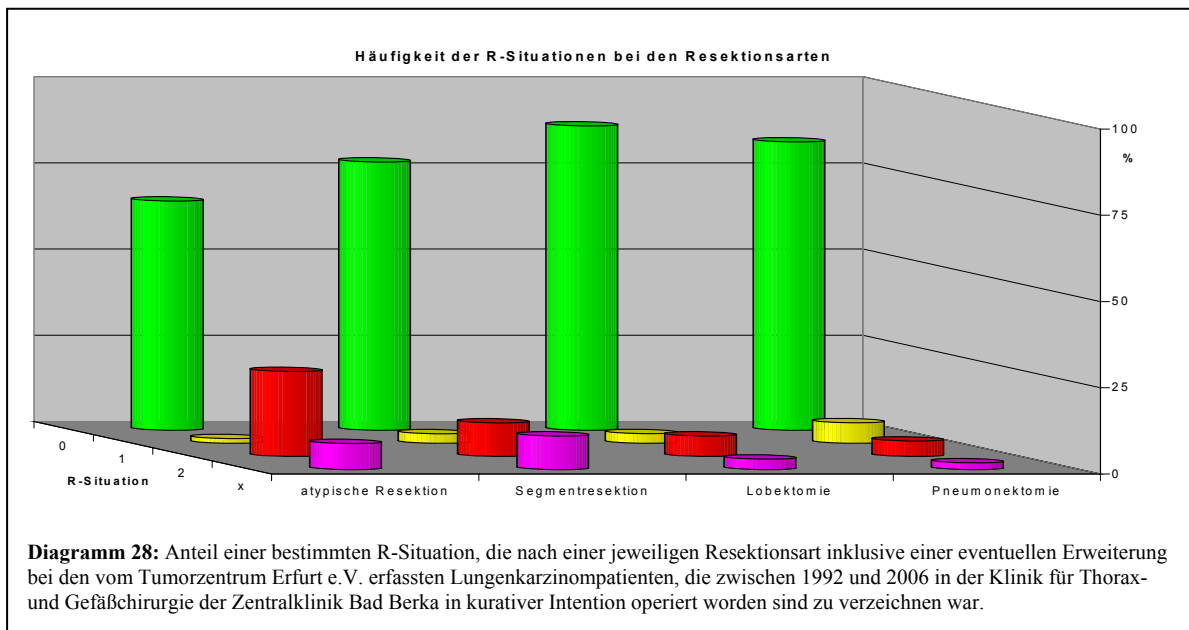


R2a-Resektionen traten im Stadium Ia mit 0% im Stadium Ib mit 0,3% auf, im Stadium IIa waren es 5,1% und im Stadium IIb lediglich 0,5%. Danach ist über die Stadien IIIa und IIIb ein rasanter Anstieg der relativen Häufigkeit auf 40% zu verzeichnen. R2b-Resektionen sieht man bis einschließlich dem Stadium IIa nicht, danach wurden zunehmend bis 8,8% im Stadium IV beobachtet.

Daß die R-Klassifikation ungeklärt blieb, sahen wir im Stadium IIIa am häufigsten (8,4%). Davor war ein Anstieg vom Stadium Ia beginnend, danach ein Abfallen zum Stadium IV hin zu beobachten.

5.2.1.18. Auswertung R versus Art der Resektion

Durch die Erweiterung des Resektionsausmaßes ließ sich nur bis zu den Lob- bzw. Bilobektomien die Rate an R0-Resektionen auf 88,2% steigern (Diagramm 28). Bei Pneumonektomien sahen wir bei 83,6% der Patienten R0-Resektionen.



Die Rate der R1-Resektionen steigt mit dem Resektionsausmaß bis zu den Pneumonektomien auf 6,0% an.

R2-Resektionen wurden beginnend bei den atypischen Resektionen mit 24,7% hin zu den Pneumonektomien mit 4,5% seltener.

Postoperativ ungeklärte R-Klassifikationen waren bei den Segmentresektionen mit 9,7% gefolgt von den atypischen Resektionen mit 7,5% am häufigsten. Bei den Standardeingriffen Lob- bzw. Bilobektomien und den Pneumonektomien lag die Rate lediglich bei 3,0% und 1,9%.

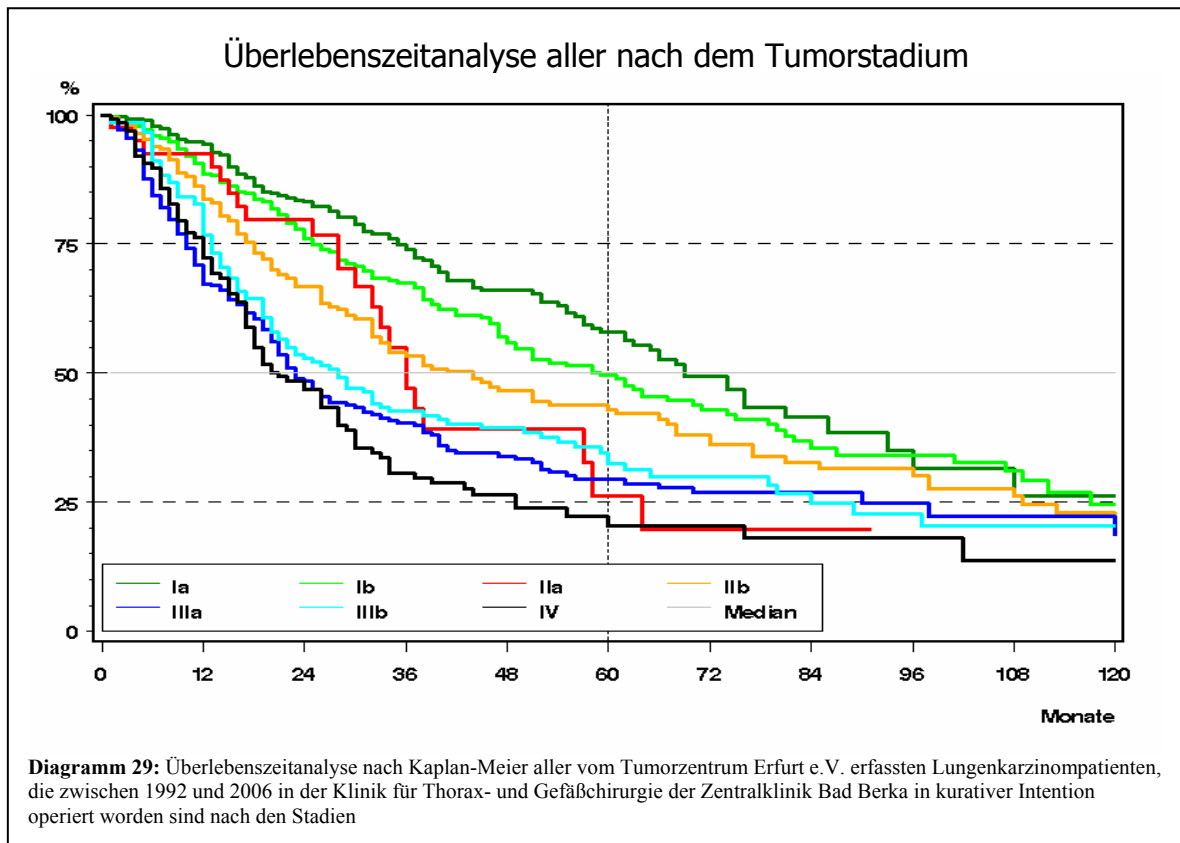
5.2.2. Auswertung zum Überleben

5.2.2.1. Auswertung aller in kurativer Intention operierter Patienten

5.2.2.1.1. Auswertung nach dem Stadium

Es sind die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in den Stadien bzw. Unterstadien dargestellt. Dies bedeutet hier, dass das Ereignis-Kriterium des Kurvenverlaufes der „Tod jeder Genese“ war. Die Kurven wurden nicht entsprechend der natürlichen Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung korrigiert.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren lag in allen Stadien nur noch zwischen 14% (Stadium IV) und 26% (Stadium Ia). Unsere Patienten hatten im Stadium Ia eine Chance von 57,9%, im Stadium Ib von 49,5%, im Stadium IIa von 26,2%, im Stadium IIb von 43,8%, im Stadium IIIa von 29,4%, im Stadium IIIb von 34,6% und im Stadium IV von 22,2% 5 Jahre zu überleben. Das mittlere Überleben lag in der genannten Reihenfolge der Stadien bei 69, 59, 36, 44, 23, 28 und 21 Monaten (Diagramm 29).



In der Tabelle 1 ist das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Überlebenskurven dargestellt. Ein $p < 0,05$ für signifikante und ein $p < 0,005$ für hochsignifikante Unterschiede wird auch im Folgenden vorausgesetzt. Eine Tendenz oder einen Trend kann ab einem p -Wert $< 0,1$ angenommen werden.

	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
Ia		0,1160	0,0030	0,0007	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Ib	0,1160		0,0727	0,0463	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IIa	0,0030	0,0727		0,6611	0,1252	0,3513	0,0254
IIb	0,0007	0,0463	0,6611		0,0027	0,0564	<0,0001
IIIa	<0,0001	<0,0001	0,1252	0,0027		0,3291	0,2505
IIIb	<0,0001	<0,0001	0,3513	0,0564	0,3291		0,0490
IV	<0,0001	<0,0001	0,0254	<0,0001	0,2505	0,0490	

Tabelle 1: Signifikanzniveau (p-Wert) im Log-Rank-Test, der die Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten in den Stadien beschreibt.

In den Hauptstadien konnte zwischen den Unterstadien „a“ und „b“ jeweils kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Auch unterscheidet sich das Überleben im Stadium Ib nicht signifikant vom nächst höheren Stadium IIa. Ein signifikanter Unterschied fand sich zwischen den Stadien IIIb und IV sowie zwischen den Stadien IIb und IIIb, ein hochsignifikanter zwischen IIb und IIIa.

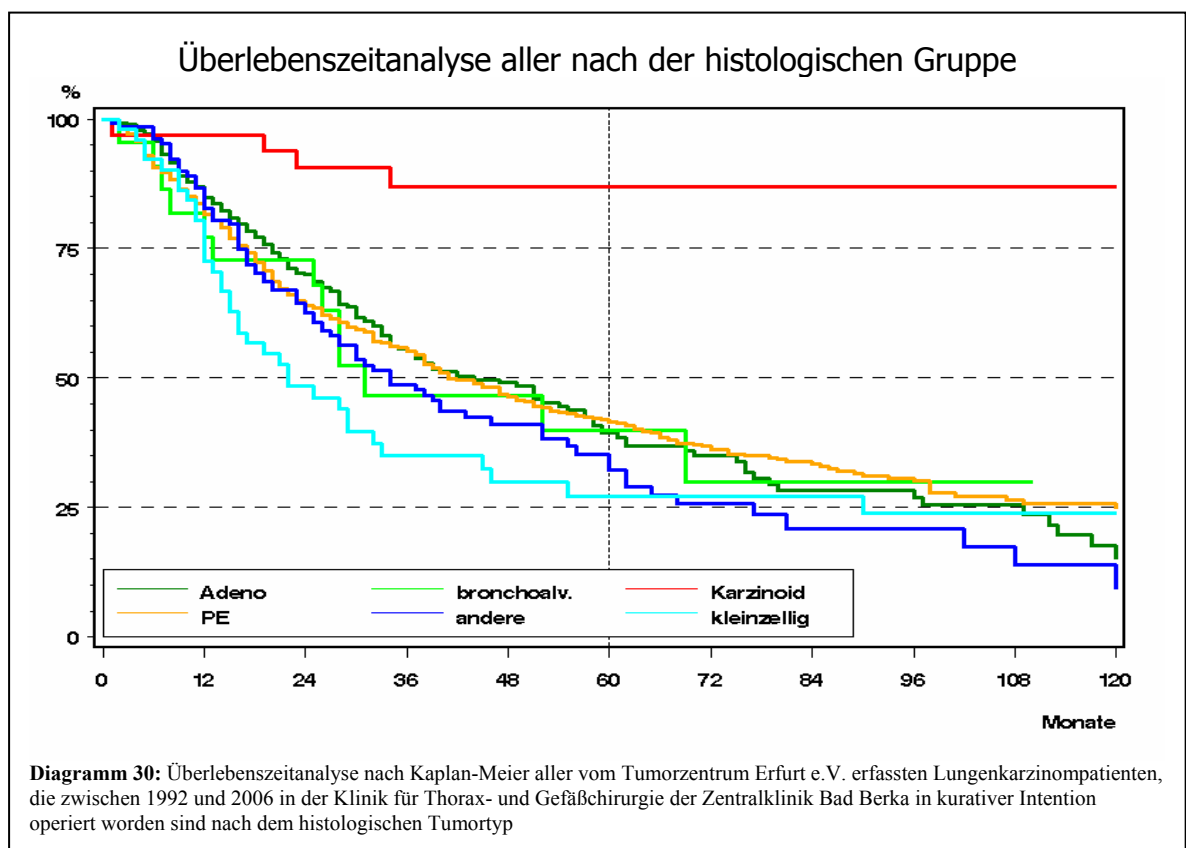
Werden nur die Hauptstadien betrachtet, so unterscheiden sich die Stadien I, II und III in ihren Überlebenskurven hochsignifikant (Tabelle 2). Kein relevanter Unterschied besteht zwischen den Stadien III und IV.

	I	II	III	IV
I		0,0006	<0,0001	<0,0001
II	0,0006		0,0024	<0,0001
III	<0,0001	0,0024		0,1028
IV	<0,0001	<0,0001	0,1028	

Tabelle 2: Signifikanzniveau (p-Wert) der Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten in den Hauptstadien im Log-Rank-Test.

5.2.2.1.2. Auswertung nach der Histologie

Nur beim Karzinoid wurde ein Langzeitüberleben bei der überwiegenden Zahl unserer Patienten beobachtet (Diagramm 30). Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 86,9%. Das Überleben unterscheidet sich hochsignifikant von dem der Patienten in den anderen histologischen Gruppen (Tabelle 3).



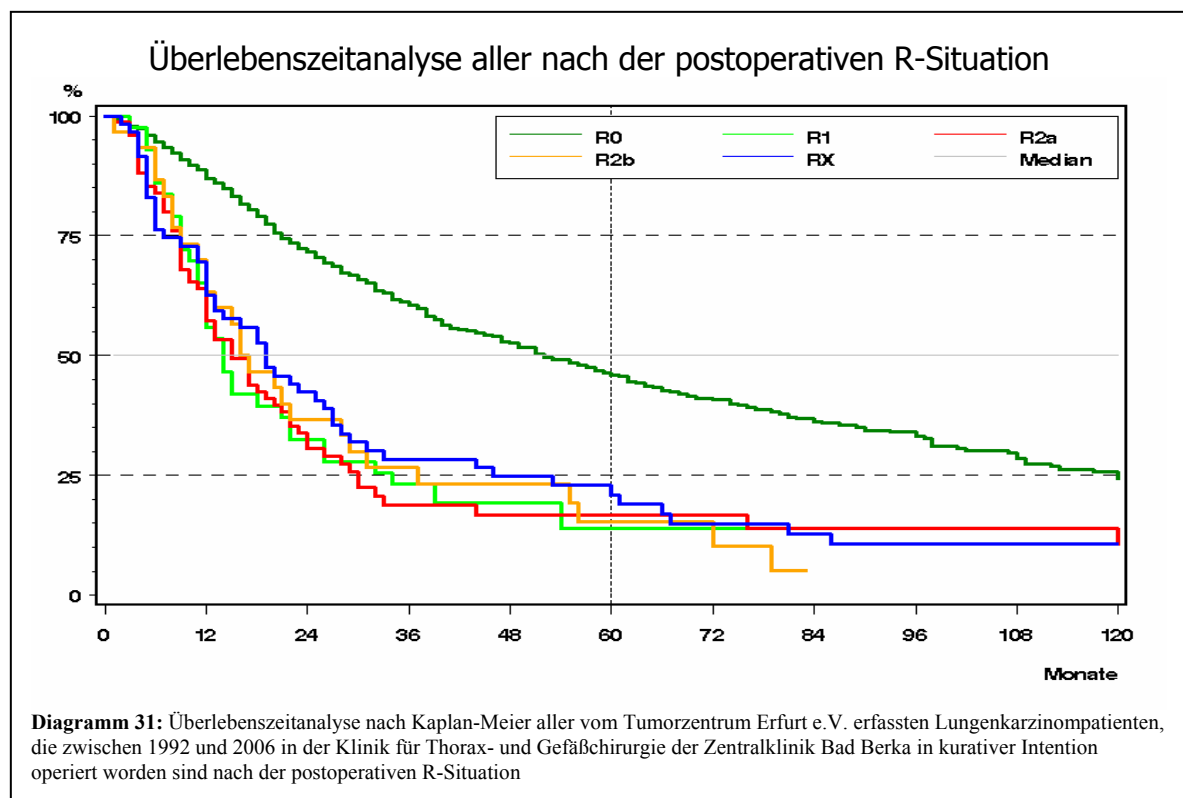
Auch wenn beim Kleinzeller zunächst ein im Diagramm deutlich schlechteres Überleben bis 5 Jahre nach Erstdiagnose zu verzeichnen ist, so sind die Unterschiede zu den anderen histologischen Gruppen der Adeno-, Plattenepithel-, bronchoalveolären oder anderen Karzinome nicht signifikant. Selbst mit ihrer großen Gruppenstärke verfehlen Plattenepithel- und Adenokarzinome das Signifikanz-Kriterium $p < 0,05$ mit 0,0644 bzw. 0,0793.

	Adeno	bronchoalv.	Karzinoid	PE	andere	kleinzellig
Adeno		0,8272	<0,0001	0,9600	0,1289	0,0793
bronchoalv.	0,8272		0,0003	0,8951	0,5729	0,3494
Karzinoid	<0,0001	0,0003		<0,0001	<0,0001	<0,0001
PE	0,9600	0,8951	<0,0001		0,1015	0,0644
andere	0,1289	0,5729	<0,0001	0,1015		0,4729
kleinzellig	0,0793	0,3494	<0,0001	0,0644	0,4729	

Tabelle 3: Signifikanzniveau (p-Wert) im Log-Rank-Test der Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten in den histologischen Gruppen.

5.2.2.1.3. Auswertung nach der R-Situation

Über alle Stadien hatten R0 resezierte Patienten mit 46,2% die höchste Wahrscheinlichkeit, auch 5 Jahre nach der Diagnosestellung noch zu leben. Bemerkenswert ist, dass R1-resezierte Patienten nach 5 Jahren mit rund 13,8% Überlebenswahrscheinlichkeit am schlechtesten abschneiden. Zu etwa 16% überleben Patienten, die R2 reseziert wurden und zu knapp 23% solche, bei denen keine R-Klassifikation erfasst worden war (Diagramm 31).



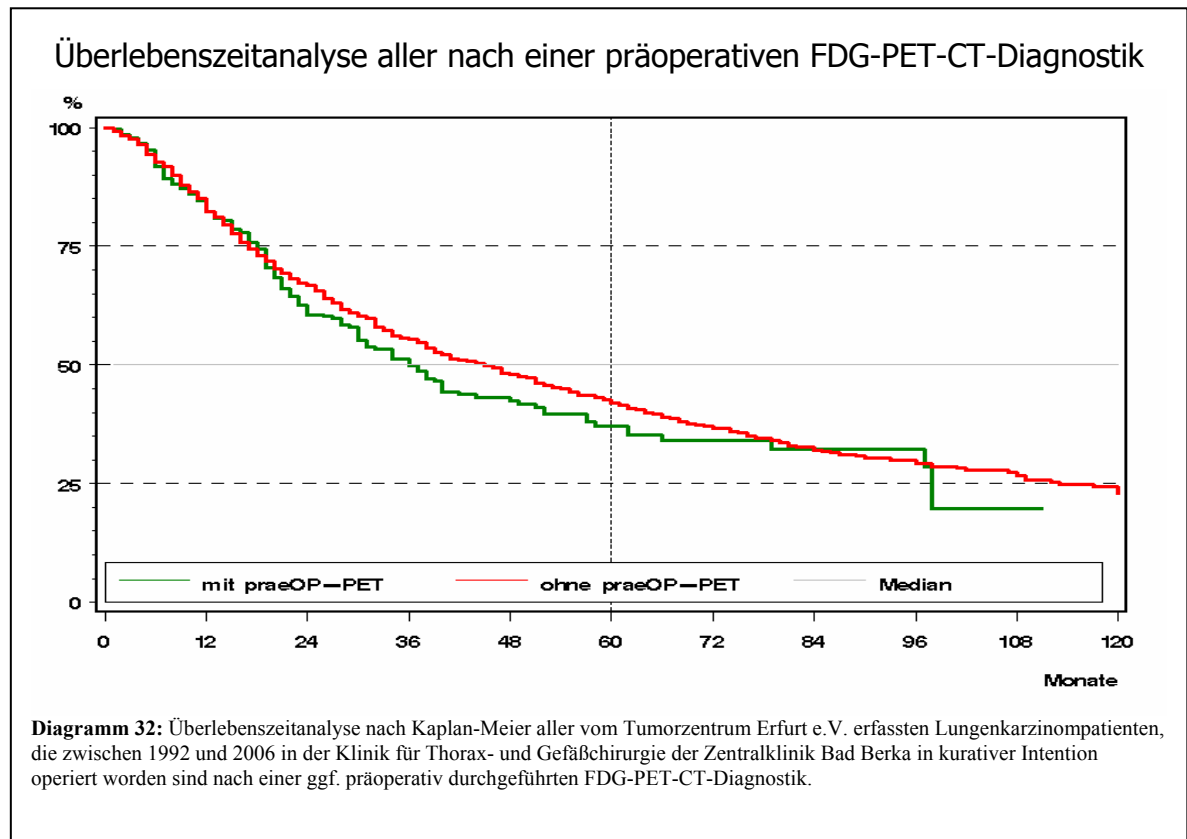
Hoch signifikant unterscheidet sich das Überleben nur der R0-resezierten Patienten von allen anderen Gruppen (Tabelle 4). Zwischen den Gruppen der R1-, R2a-, R2b- und Rx-Resezierten wurden keine Unterschiede gefunden.

	R0	R1	R2a	R2b	Rx
R0		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
R1	<0.0001		0,7602	0,8476	0,5918
R2a	<0.0001	0,7602		0,9239	0,4050
R2b	<0.0001	0,8476	0,9239		0,6511
Rx	<0.0001	0,5918	0,4050	0,6511	

Tabelle 4: Signifikanzniveau (p-Wert) im Log-Rank-Test der Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten in der jeweiligen postoperativen R-Situation.

5.2.2.1.4. Auswertung nach einer präoperativen FDG-PET-CT-Diagnostik

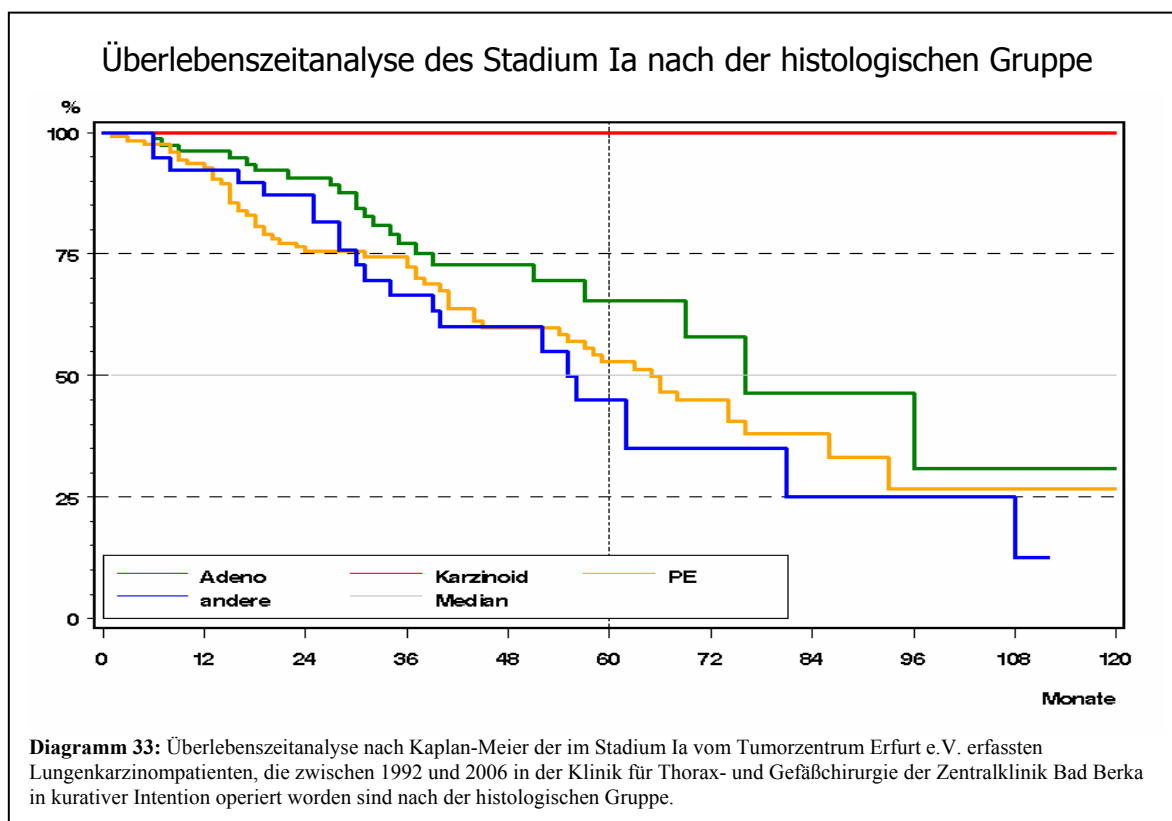
In dieser Auswertung wurden keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens gefunden. Mittels PET präoperativ diagnostizierte Patienten überlebten zu 37,2% 5 Jahre, konventionell diagnostizierte zu 42,6% (Diagramm 32). Im Log-Rank-Test wurde ein p-Wert von 0,2145 bestimmt.



5.2.2.2. Auswertung in den Stadien

5.2.2.2.1. Stadium Ia

Im Stadium Ia haben wir bei den Karzinoiden ein 5-Jahresüberleben von 100% unserer Patienten beobachtet. Patienten mit einem Adenokarzinom hatten eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 65,3%, mit einem Plattenepithelkarzinom von 52,8% und mit einem „anderen Karzinom“ von 45% (Diagramm 33).

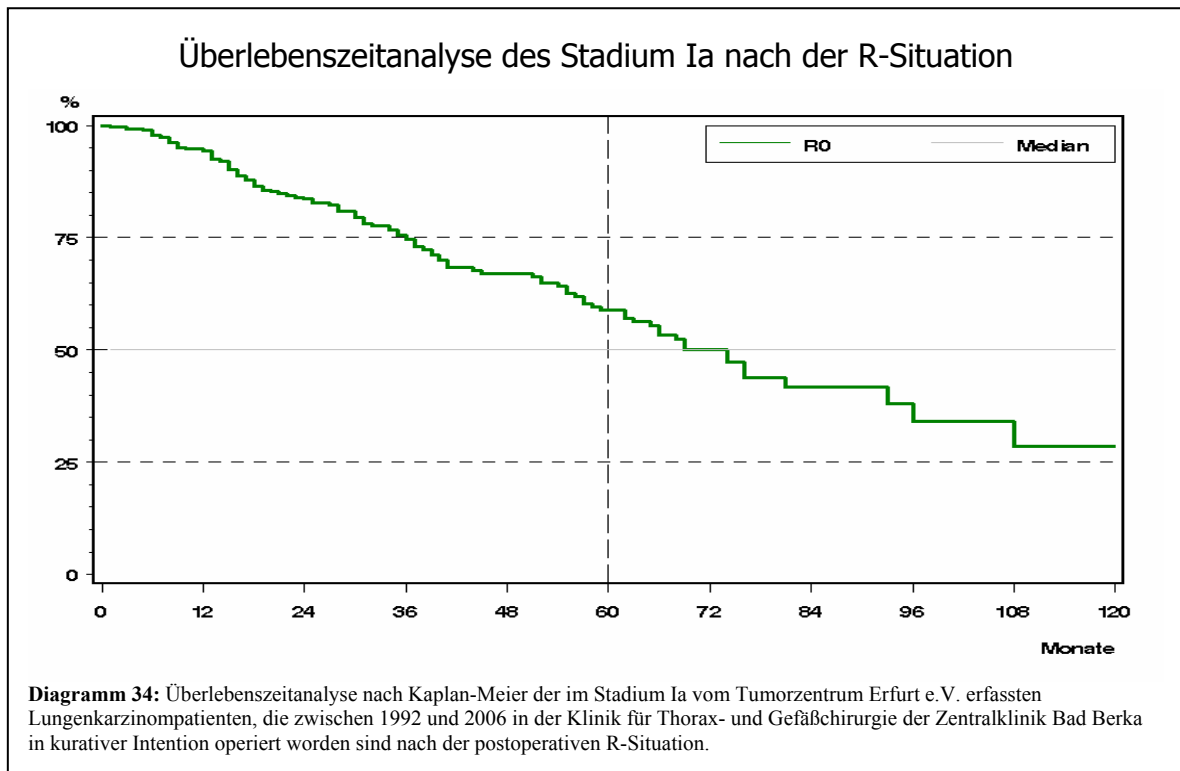


Ausschließlich das Karzinoid hat eine überwiegend hochsignifikant bessere Prognose als alle anderen Gruppen. Tendenziell überlebten Patienten mit einem Adenokarzinom länger als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom oder einem anderen Karzinom (Tabelle 5).

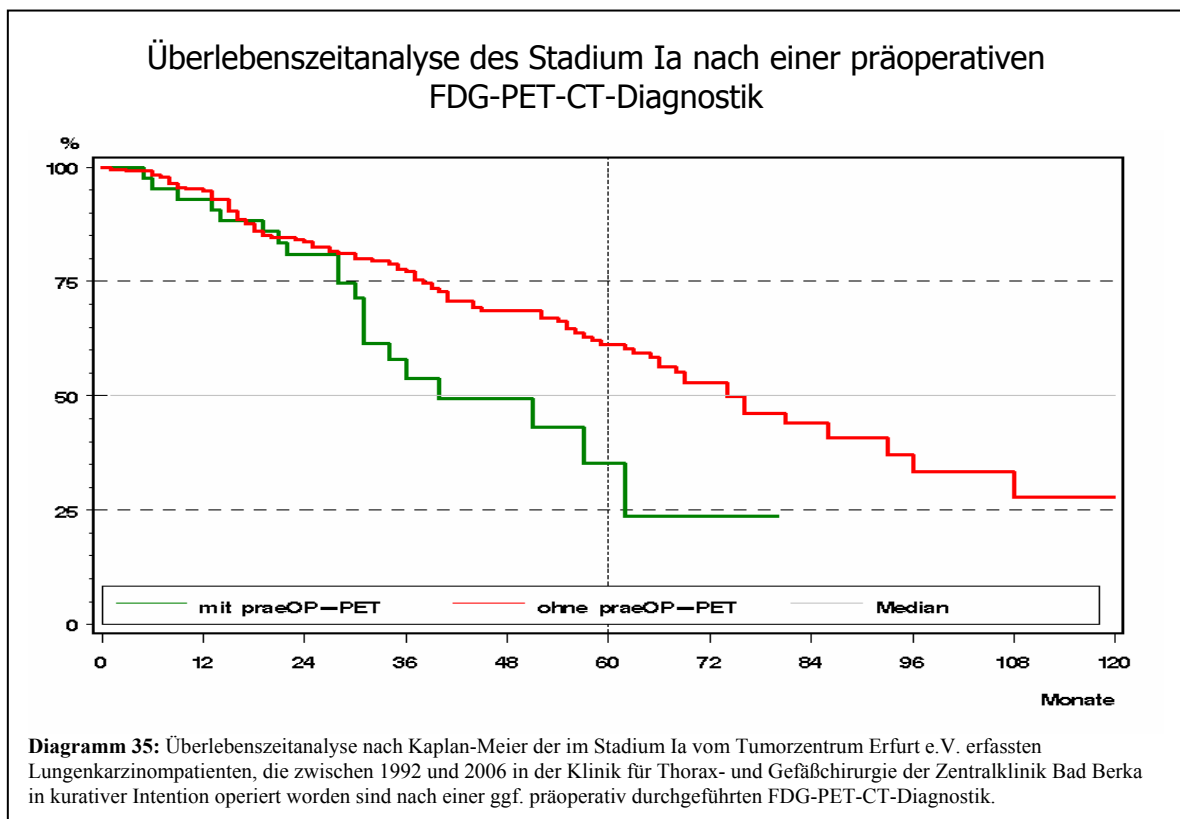
	Adeno	PE	andere	Karzinoid
Adeno		0,0934	0,0716	0,0066
PE	0,0934		0,6099	0,0009
andere	0,0716	0,6099		0,0002
Karzinoid	0,0066	0,0009	0,0002	

Tabelle 5: Signifikanzniveau (p-Wert) der Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten im Stadium Ia in den histologischen Gruppen im Log-Rank-Test.

Von den R0-resezierten Patienten leben nach 5 Jahren noch 58,8%. Ein Patient war R1-reseziert und bei 4 Patienten war keine R-Klassifikation erfaßt worden, so dass deren Überlebensdaten wegen der zu kleinen Stichprobengröße statistisch nicht ausgewertet werden konnten (Diagramm 34).

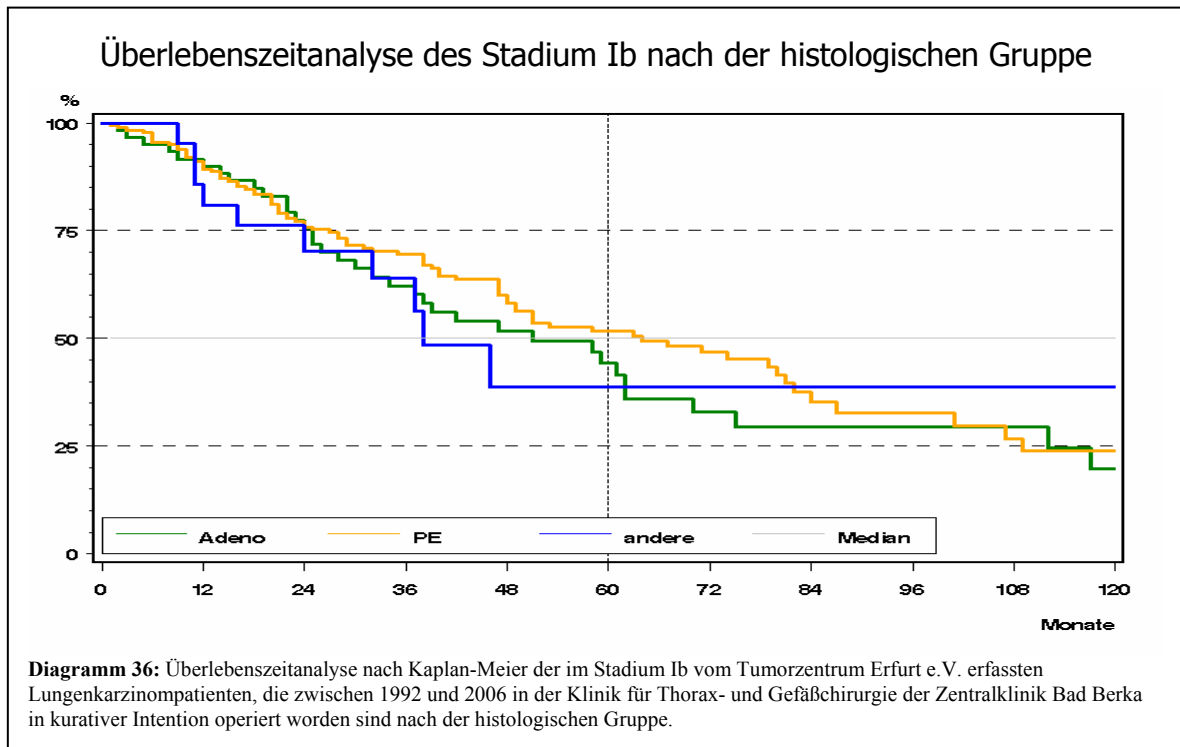


Mittels FDG-PET-CT präoperativ diagnostizierte Patienten überlebten im Mittel 40 Monate entsprechend einem 5-Jahresüberleben von 35,4% signifikant kürzer (p-Wert 0,0149) als konventionell diagnostizierte mit einem mittleren Überleben von 74 Monate bzw. 61,2% 5-Jahresüberleben. Bei 43 Patienten wurde präoperativ ein FDG-PET-CT für notwendig erachtet, bei 228 Patienten nicht (Diagramm 35).

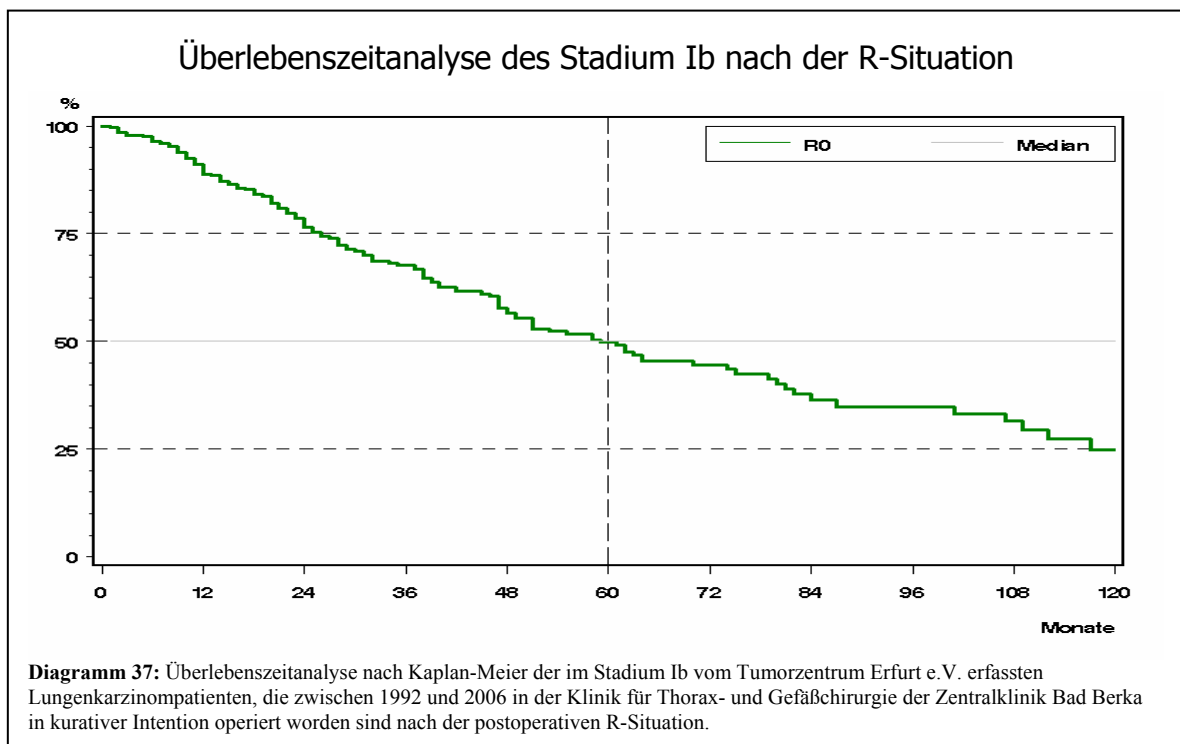


5.2.2.2.2. Stadium Ib

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim Plattenepithelkarzinom mit 51,6% doch deutlich über der des Adenokarzinomes mit 44,2%. In der darüber hinaus einzigen weiteren statistisch relevanten histologischen Gruppe der „anderen Karzinome“ überlebten knapp 39% unserer Patienten 5 Jahre (Diagramm 36).

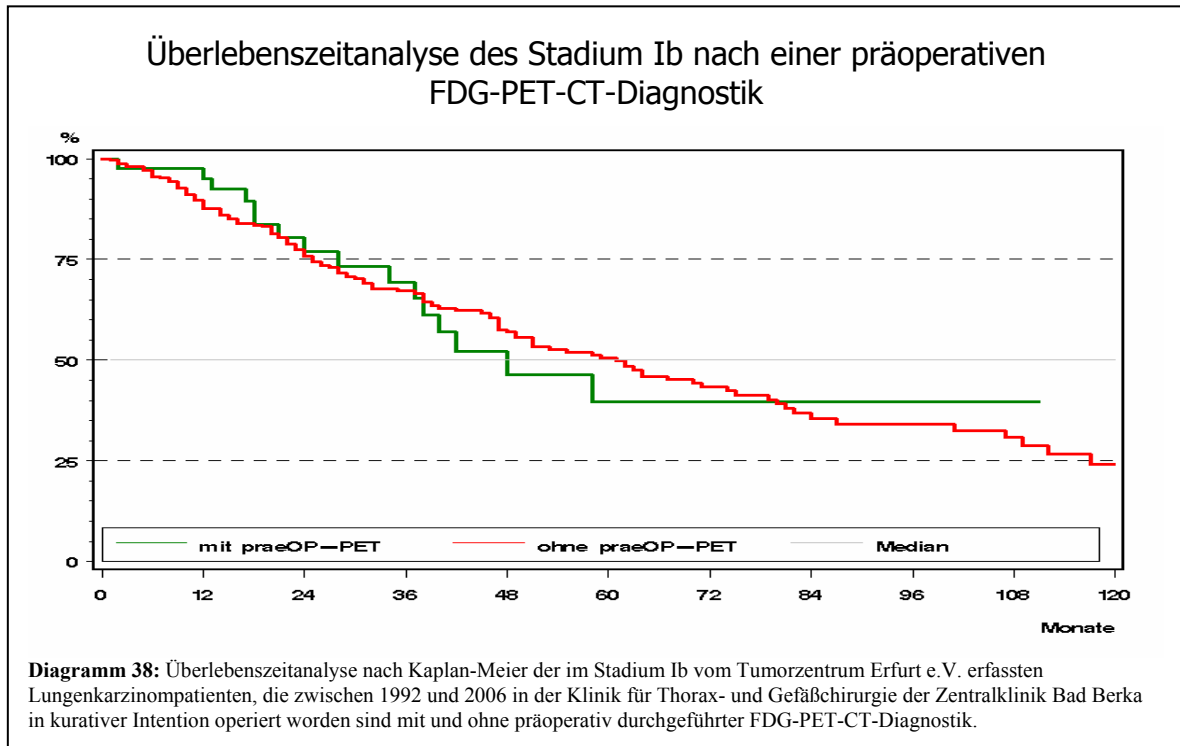


Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind nicht signifikant. Im Log-Rank-Test wurden p-Werte von 0,3455 (Adeno vs. PE), 0,5151 (PE vs. andere) und 0,9543 (andere vs. Adeno) berechnet.



Auch im Stadium Ib waren Resektionen schlechter als R0 so selten, dass diese statistisch nicht auswertbar waren. R0 resezierte Patienten überlebten im Mittel 59 Monate und zu knapp 50% 5 Jahre (Diagramm 37).

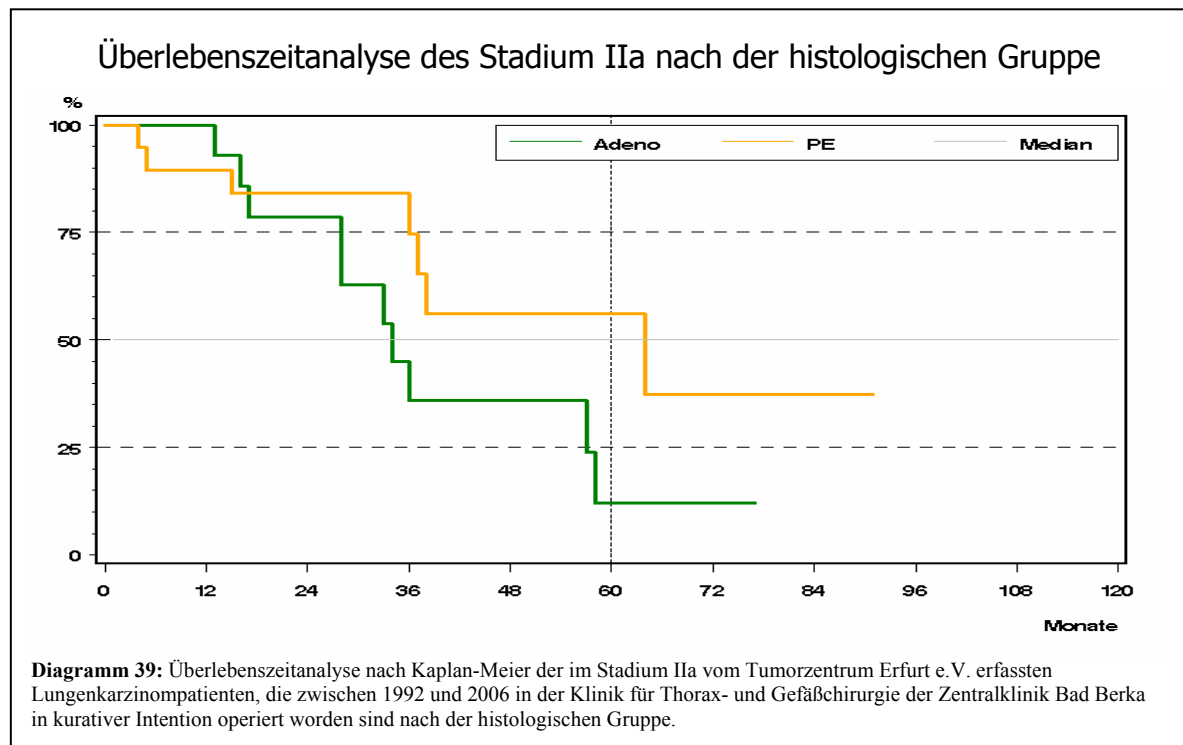
Während die ersten 3 Jahre etwas mehr Patienten, die mittels FDG-PET-CT präoperativ diagnostiziert wurden überleben, schneidet diese Gruppe nach 5 Jahren schlechter ab als die konventionell untersuchten Patienten. Nach 3 Jahren leben in der PET-Gruppe noch etwa 69%, in der konventionellen Gruppe rund 67% der Patienten. Nach 5 Jahren leben in der konventionellen Gruppe 50,6%, in der PET - Gruppe lediglich knapp 40% (Diagramm 38).



Die Unterschiede sind bei einem p-Wert von 0,9859 nicht relevant.

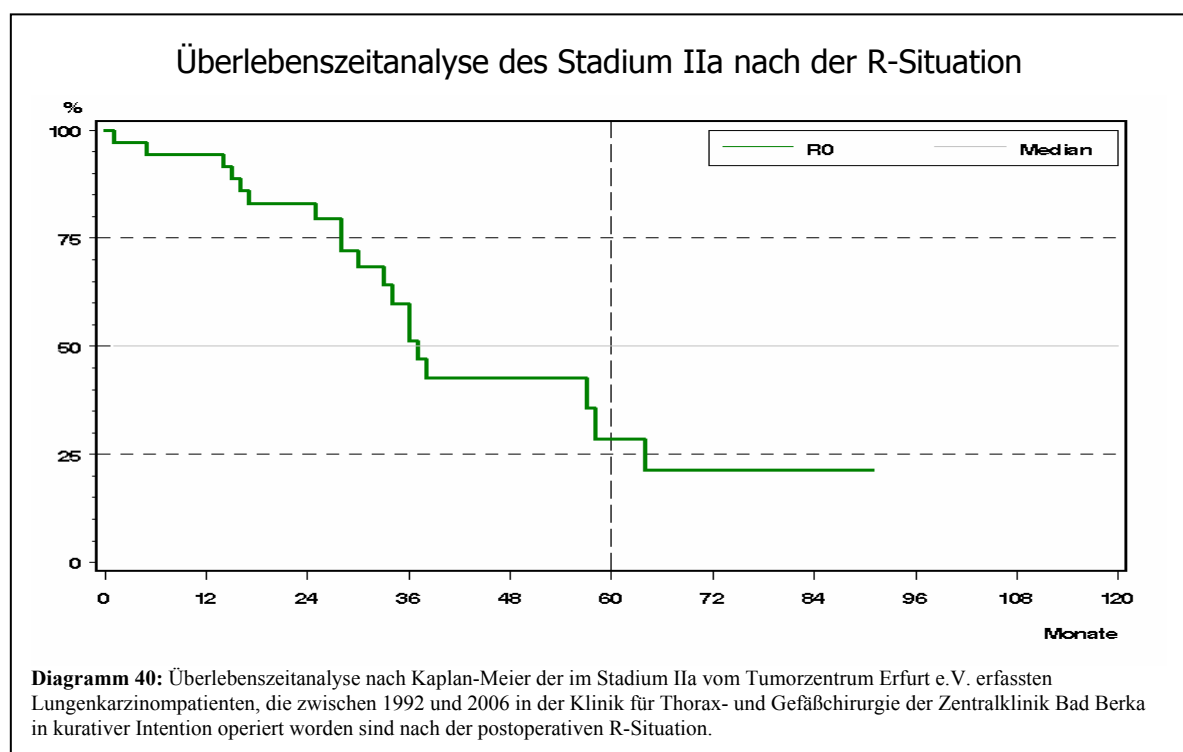
5.2.2.2.3. Stadium IIa

Es dominieren die histologischen Gruppen das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom.

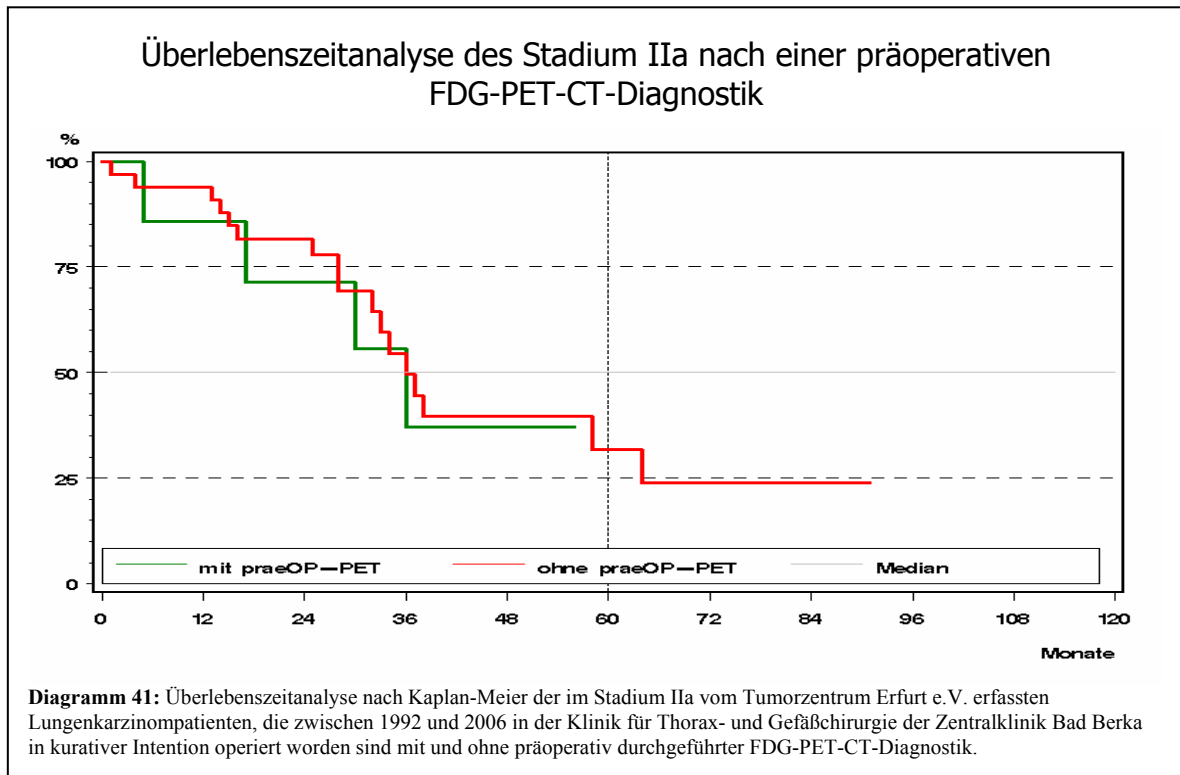


Plattenepithelkarzinome hatten mit 56% eine deutlich höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit als Adenokarzinome mit 12% (Diagramm 39). Im Log-Rank-Test sind diese Unterschiede bei einem p-Wert von 0,1308 jedoch nicht signifikant.

Wie in den Stadien kleiner IIa waren auch hier Resektionen schlechter als R0 so selten, dass diese statistisch nicht auswertbar waren. R0 resezierte Patienten überlebten im Mittel 37 Monate und zu rund 28,5% 5 Jahre (Diagramm 40).

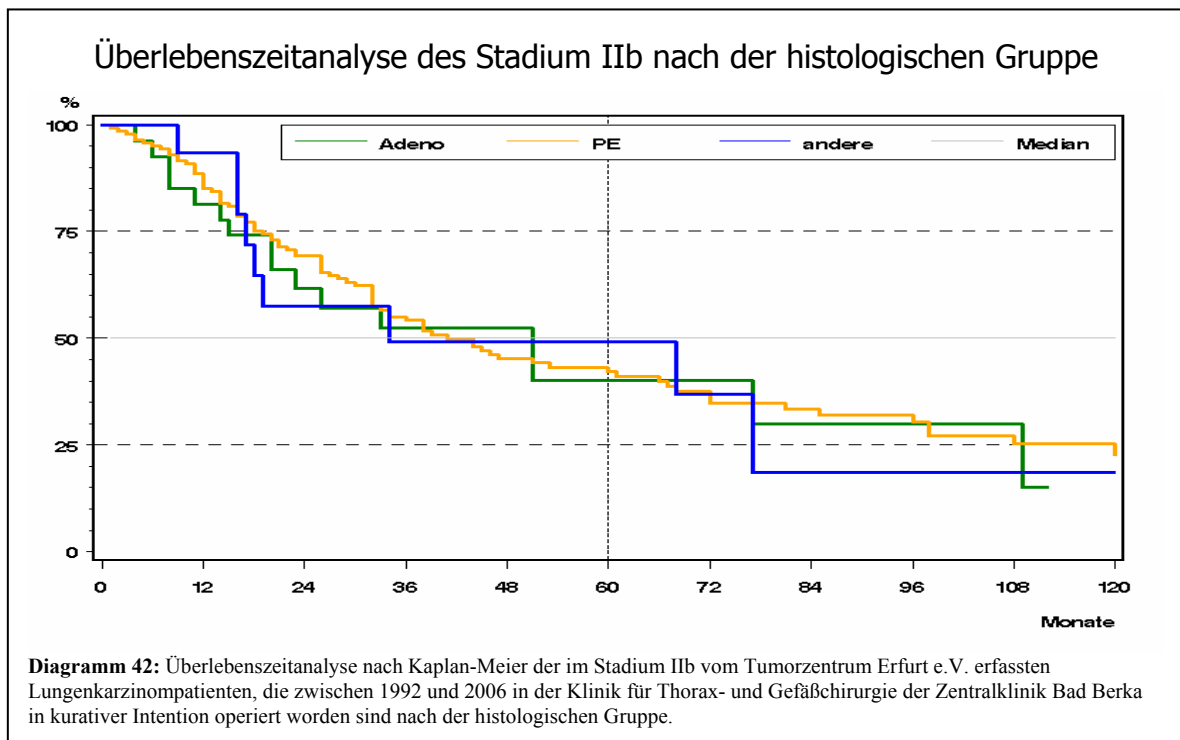


Im auswertbaren Zeitraum gibt es keinen Unterschied zwischen der Gruppe der mittels FDG-PET-CT bzw. konventionell präoperativ diagnostizierten Patienten (p-Wert 0,4752). Der Untersuchungszeitraum für die konventionell untersuchten Patienten liegt bei 92 Monaten, mittels FDG-PET-CT diagnostizierte konnten nur 56 Monate nach beobachtet werden. Das mediane Überleben lag für beide Gruppen bei 36 Monaten (Diagramm 41).

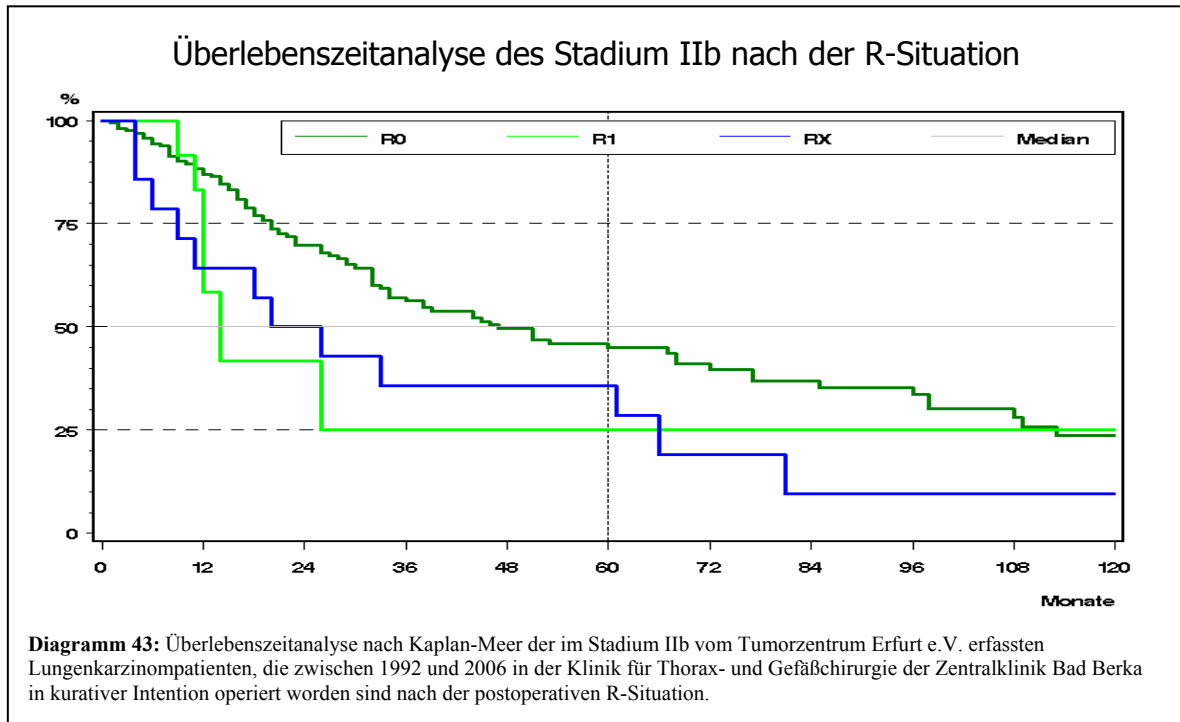


5.2.2.2.4. Stadium IIb

Im Stadium IIb waren neben den Adeno- und Plattenepithelkarzinomen die histologische Gruppe der „anderen Karzinome“ in relevanter Häufigkeit auswertbar (Diagramm 42).



Unterschiede im Überleben sind nicht erkennbar. Es wurden p-Werte von 0,5967 (Adeno vs. PE), 0,7947 (Adeno vs. andere) und 0,9786 (andere vs. PE) bestimmt. Das mediane Überleben lag für die „anderen Karzinome“ bei 34 Monaten, für die Adenokarzinome bei 51 Monaten und die Plattenepithelkarzinome bei 41 Monaten. Andererseits lebten nach 5 Jahren noch 49,2% der Patienten mit einem „anderen Karzinom“, 43,2% mit einem Plattenepithelkarzinom und 40% mit einem Adenokarzinom.



Bei der Untersuchung nach der R-Situation fällt auf, dass zwar R2-Resektionen so selten waren, dass diese statistisch nicht auswertbar waren, jedoch RX- und R1-Resektion in relevanter Häufigkeit auftraten. R0-resezierte Patienten überleben im Mittel 47 Monate, R1-resezierte lediglich 14 und Rx-Resezierten 26. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für die R0-Resezierten 45,9%, für die R1-Resezierten 25% und die Rx-Resezierten 35,7% (Diagramm 43). R0-resezierten Patienten wiesen im Log-Rank-Test bei einem p-Wert von 0,0390 signifikant ein besseres Überleben als R1-Resezierte und tendenziell ein besseres Überleben als Rx-Resezierte auf (p-Wert 0,0543). Das Überleben der R1- und Rx-Resezierten wiederum unterschied sich bei einem p-Wert von 0,9840 nicht.

Hier schneidet die Gruppe der mittels FDG-PET-CT präoperativ diagnostizierten Patienten vom Augenschein her gegenüber den konventionell präoperativ diagnostizierten Patienten zwar deutlich besser ab. Im Log-Rank-Test ist der Unterschied aufgrund der geringen Gruppenstärke der mittels FDG-PET-CT Diagnostizierten nicht relevant (p-Wert 0,3033).

Der Untersuchungszeitraum für die konventionell untersuchten Patienten liegt bei mehr als 120 Monaten, mittels FDG-PET-CT diagnostizierte konnten nur 91 Monate nach beobachtet werden. Mittels FDG-PET-CT diagnostizierte Patienten lebten im Mittel >90 Monate bzw. zu 59,4% nach 5 Jahren, konventionell Diagnostizierte lebten im Mittel 41 Monate bzw. zu 42,5% nach 5 Jahren (Diagramm 44).

Überlebenszeitanalyse des Stadium IIb nach einer präoperativen FDG-PET-CT-Diagnostik

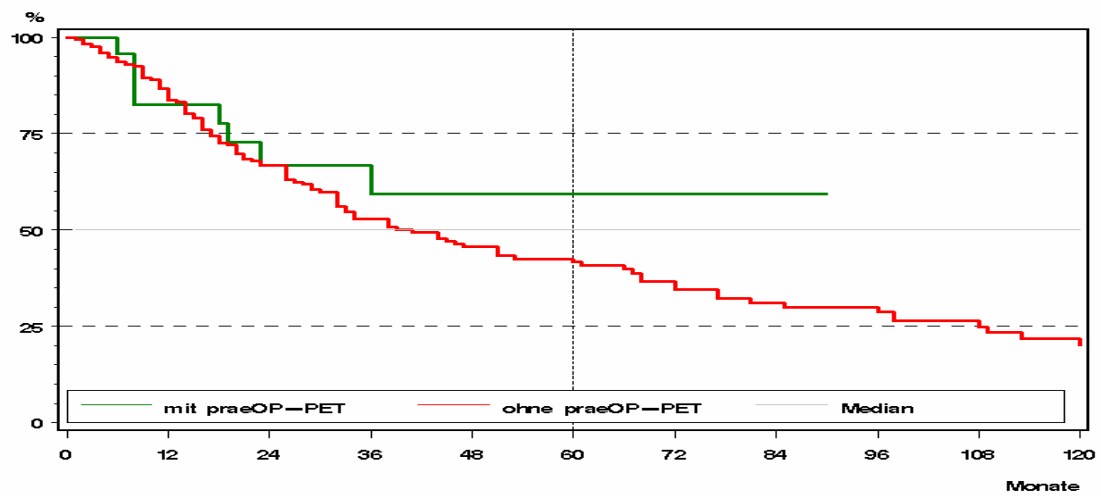
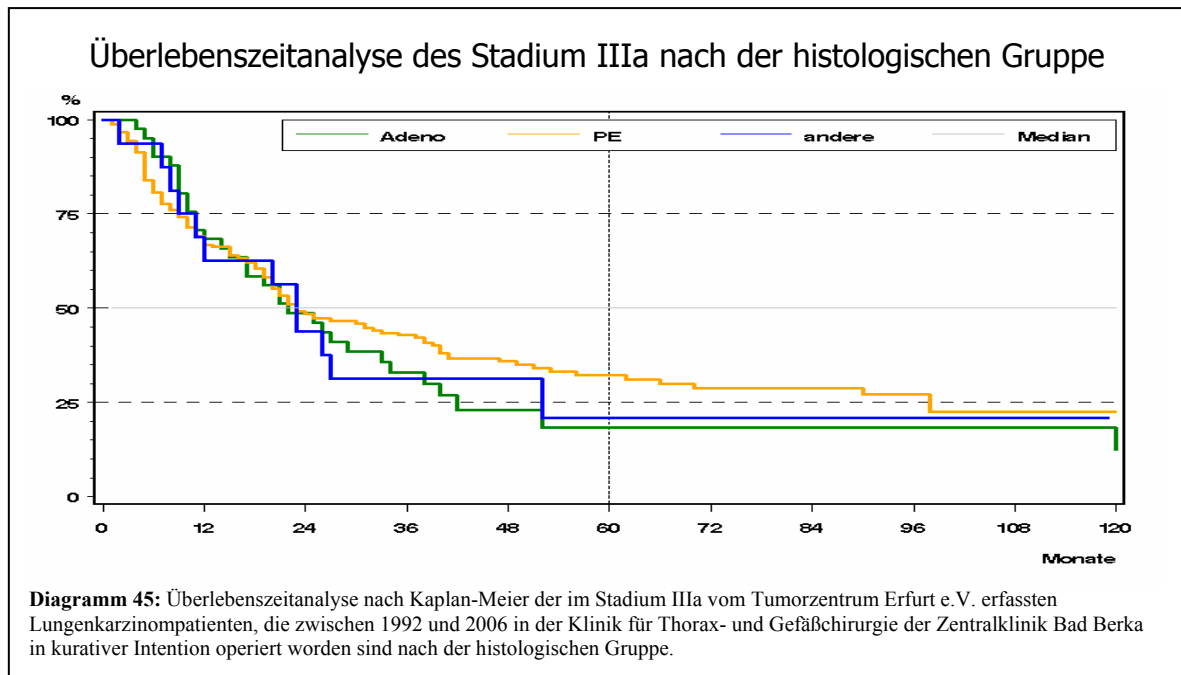


Diagramm 44: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier der im Stadium IIb vom Tumorzentrum Erfurt e.V. erfassten Lungenkarzinompatienten, die zwischen 1992 und 2006 in der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka in kurativer Intention operiert worden sind nach einer ggf. präoperativ durchgeführten FDG-PET-CT-Diagnostik.

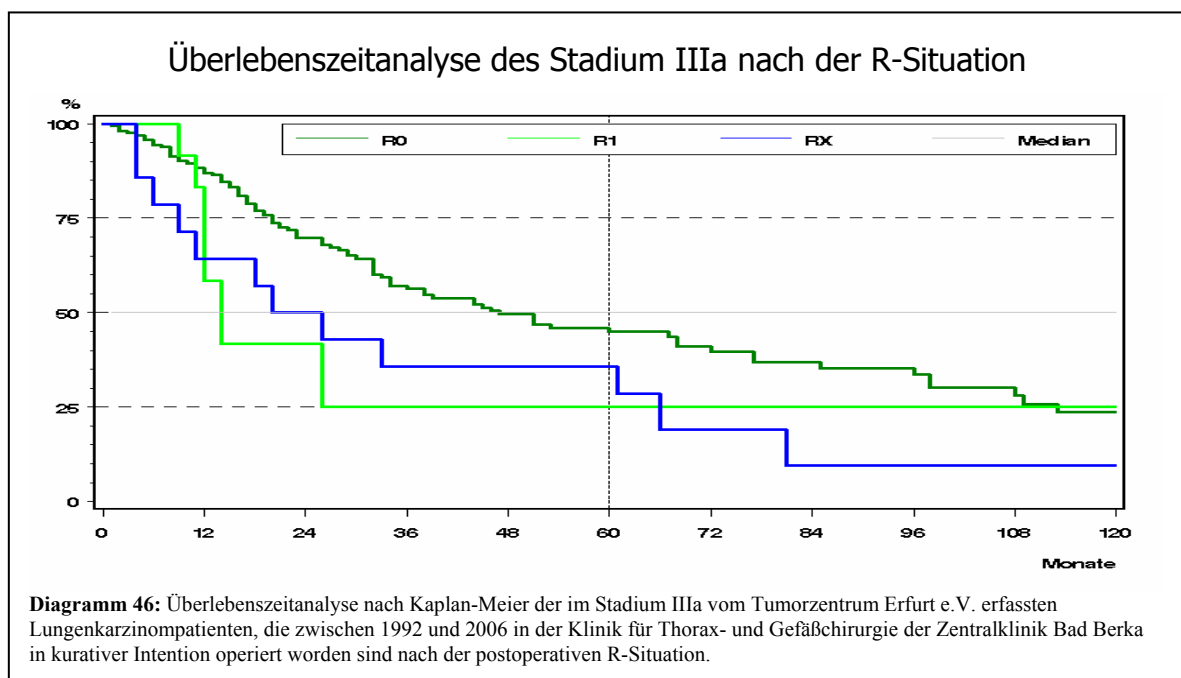
5.2.2.2.5. Stadium IIIa

Auch im Stadium IIIa waren die histologischen Gruppen „Adenokarzinom“, Plattenepithelkarzinom“ und „andere Karzinome“ in statistisch relevanter Häufigkeit vertreten. 32,2% der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen lebten auch nach 5 Jahren noch. Patienten mit Adenokarzinomen und anderen Karzinomen schnitten deutlich schlechter mit 18,4% bzw. 20,8% ab. Das mediane Überleben unterschied sich praktisch nicht und lag bei 23, 22 bzw. 23 Monaten (Diagramm 45).



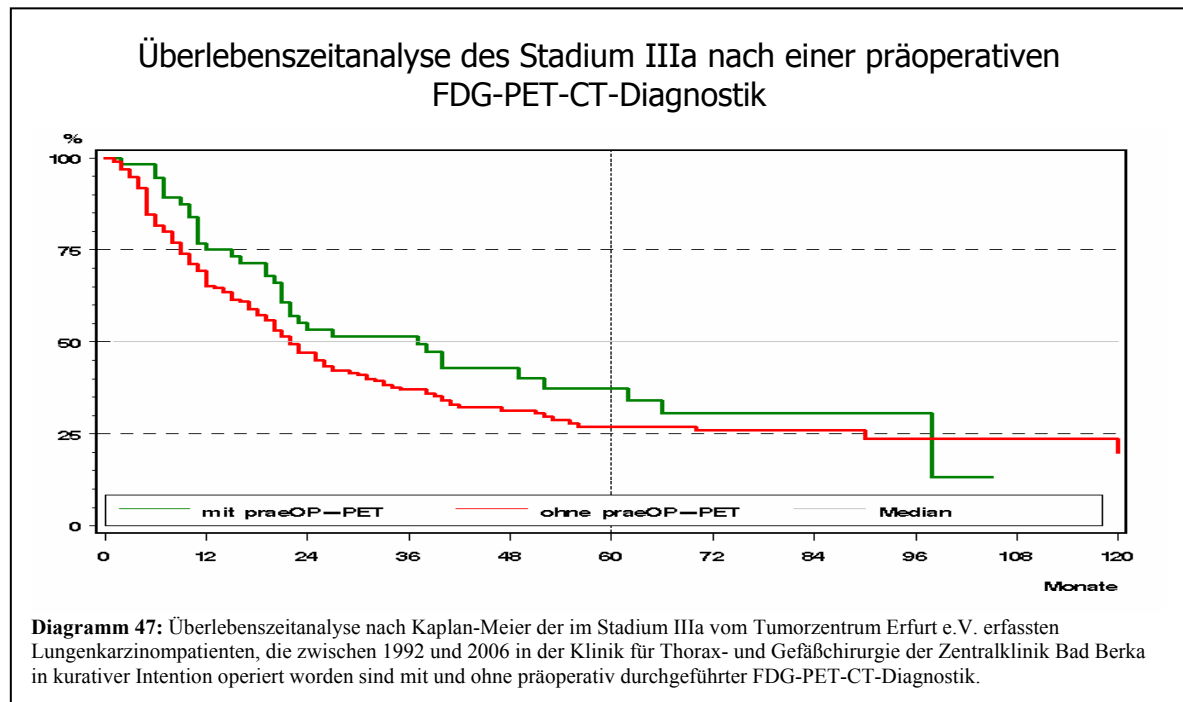
Im Log-Rank-Test ließen sich keine relevanten Unterschiede nachweisen (Adeno vs. PE $p=0,4223$; PE vs. andere $p=0,5043$; andere vs. Adeno $p=0,9270$).

Im Stadium IIIa hatten R0-resezierte Patienten ein deutlich besseres Überleben (34,4% nach 5 Jahren; 27 Monate mittleres Überleben) als R1- und Rx-Resezierte (Diagramm 46).



Hier überlebten 50% unserer Patienten 10 bzw. 12 Monate. Die Überlebenskurven ließen sich für die R1-Resezierten lediglich bis 53 Monate generieren. Hiernach verblieb eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 25%, wobei die effektive Stichprobe durch Zensur aufgebraucht bis auf ein Individuum war. Die Rx-Resezierten hatten eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 7,5%. R2-Resektionen traten nur in einer statistisch nicht auswertbaren Zahl auf. In der Signifikanzanalyse wurden p-Werte von 0,0733 (R0 vs. R1), 0,0009 (R0 vs. Rx) und 0,4632 (R1 vs. Rx) bestimmt.

Dem Augenschein nach hatte auch im Stadium IIIa die präoperative FDG-PET-CT-Diagnostik einen deutlichen Einfluß auf das Überleben.

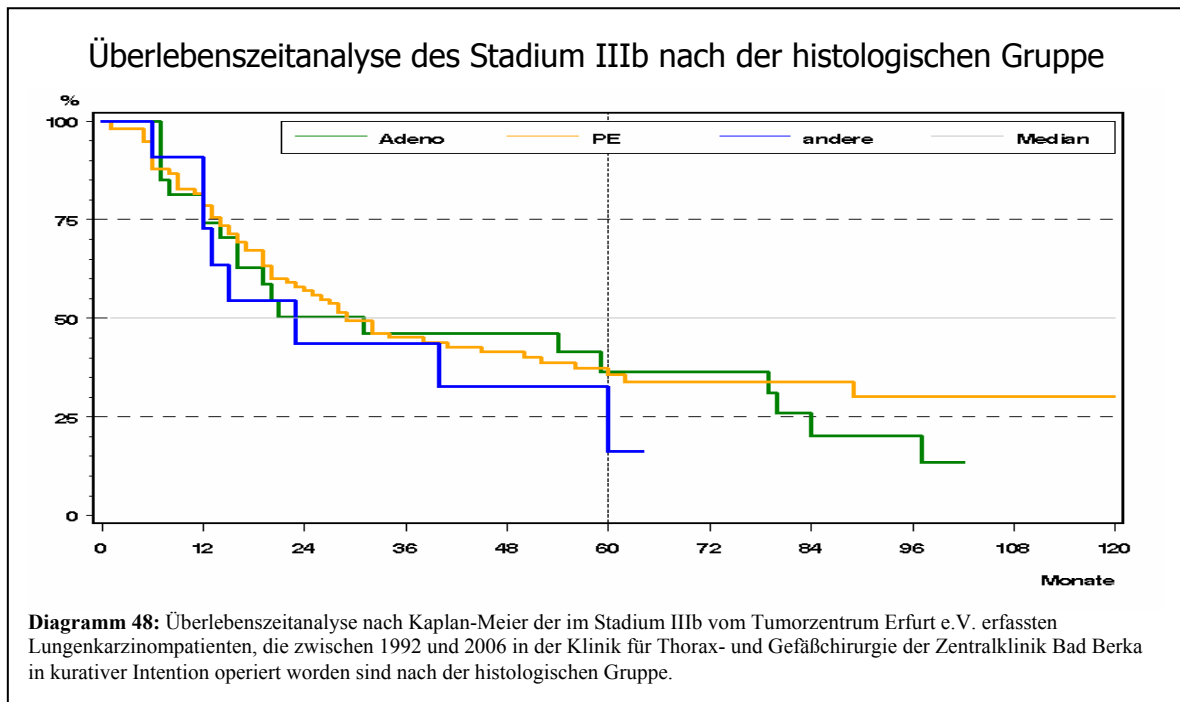


Patienten, deren Indikation zur Operation durch ein FDG-PET-CT gesichert worden war, lebten im Mittel 37 Monate und zu 37,4% auch nach 5 Jahren noch. Konventionell diagnostizierte Patienten lebten im Mittel 22 Monate bzw. nur noch zu 27% nach 5 Jahren (Diagramm 47). Diese Unterschiede waren im Log-Rank-Test jedoch nicht signifikant. Der p-Wert wurde mit 0,2219 bestimmt.

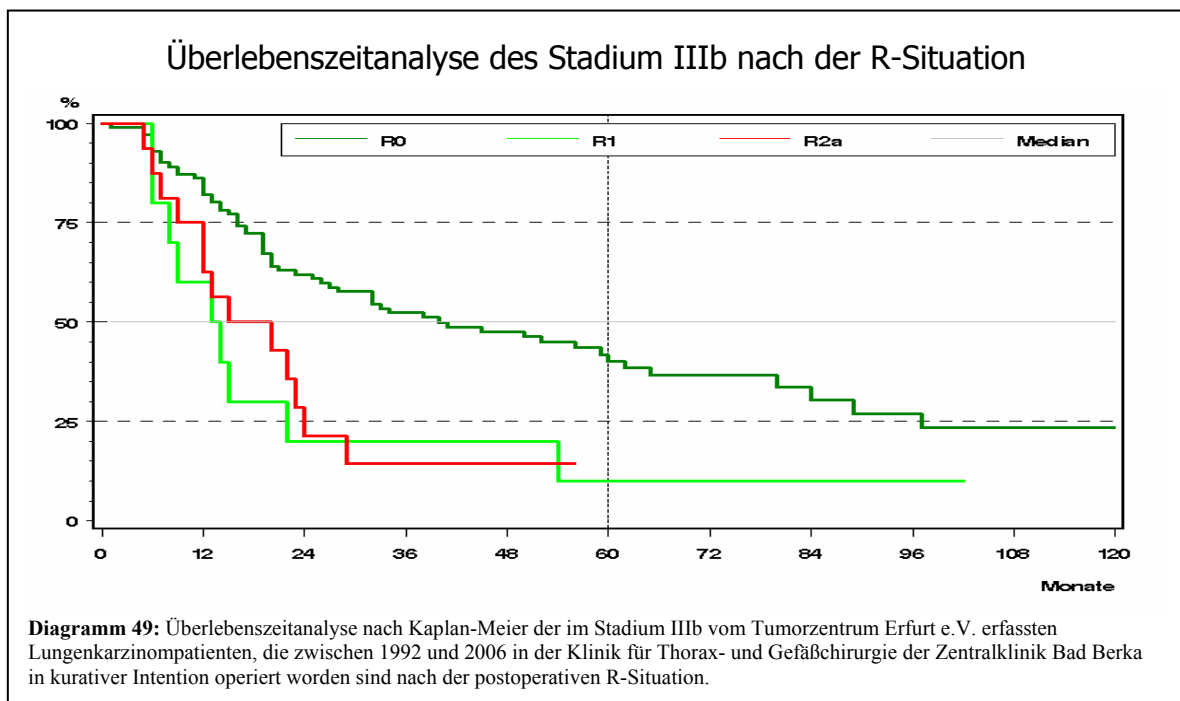
5.2.2.2.6. Stadium IIIb

Keinen relevanten Einfluß auf das Überleben sahen wir auch im Stadium IIIb zwischen den histologischen Tumortypen (Diagramm 48).

Die histologischen Gruppen „Adenokarzinom“, „Plattenepithelkarzinom“ und „andere Karzinome“ hatten zwar im Mittel ein unterschiedliches Überleben von 31, 29 und 23 Monaten in dieser Reihenfolge. Nach 5 Jahren lebten noch 37,3% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, 36,3% mit einem Adenokarzinom und 32,7% mit einem anderen Karzinom. Die p-Werte lagen im Log-Rank-Test bei 0,5011 (Adeno vs. PE), 0,3651 (Adeno vs. andere) und 0,2391 (andere vs. PE).



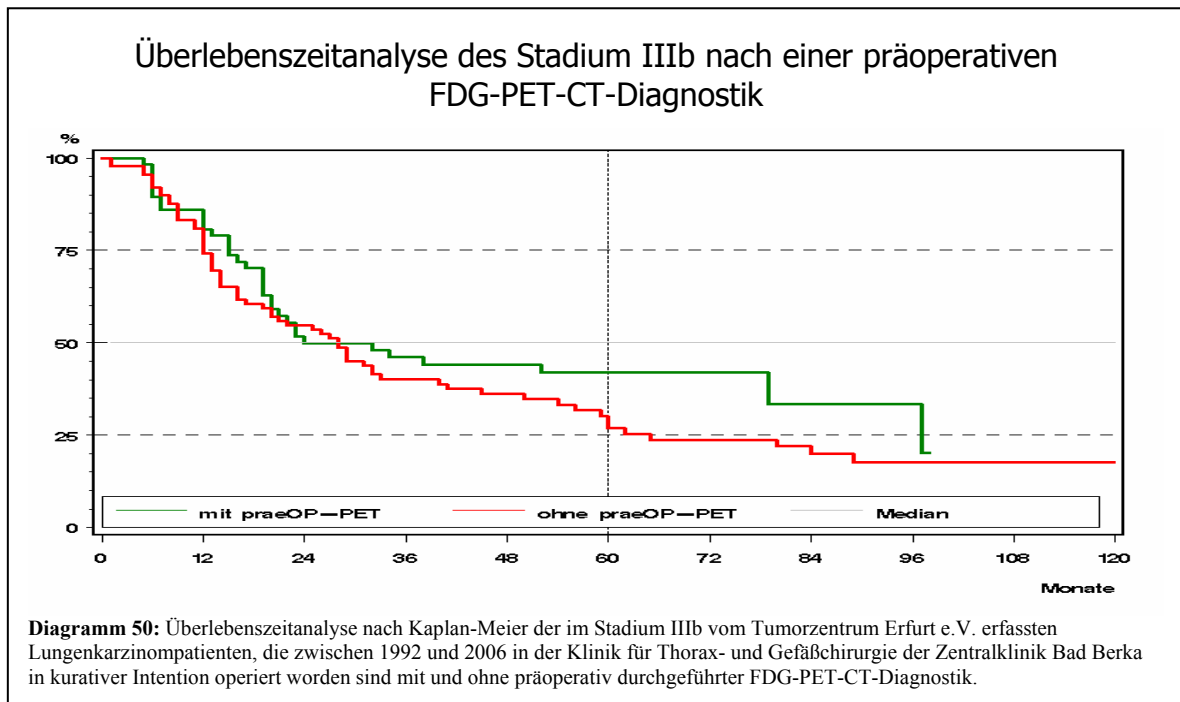
Wie in den anderen Stadien hatten R0-resezierte Patienten auch im Stadium IIIb eine deutlich bessere Prognose. Im Mittel überlebten sie 40 Monate bzw. zu 41,8% 5 Jahre. R1- und R2a-resezierte Patienten überlebten im Mittel 13 und 15 Monate. Nach 5 Jahren lebten noch 10% der R1-Resezierten, die Überlebenskurve der R2a-Resezierten ließ sich nur für 56 Monate erstellen und endet hier bei 14% (Diagramm 49). Signifikante bzw. hoch signifikante Unterschiede fanden sich zwischen R0- und R1- bzw. R2a resezierten Patienten (p-Wert 0,0108 bzw. 0,0038), nicht jedoch zwischen R1- und R2a-Resezierten (p-Wert 0,6701).



Die FDG-PET-CT-Diagnostik hat auch im Stadium IIIb positiv zum Langzeitüberleben der Patienten beigetragen.

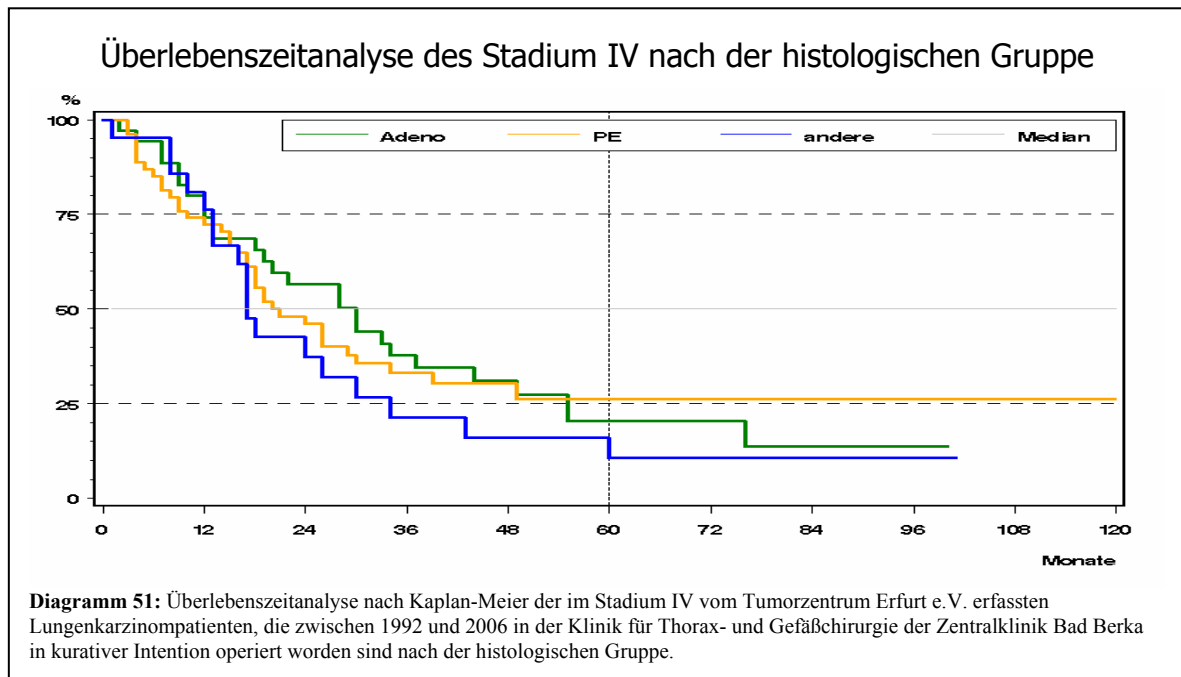
Das mittlere Überleben unterschied sich zwar nur um 4 Monate, nach 5 Jahren lebten allerdings noch 42% der Patienten, deren Operationsindikation auch in diesem hohen Stadium mittels eines FDG-PET-CT gestellt wurde, während es in der Gruppe der konventionell

Diagnostizierten es nur 27% waren (Diagramm 50). Allerdings ließ sich im Log-Rank-Test mit einem p-Wert von 0,2245 kein signifikanter Unterschied im Überleben nachweisen.



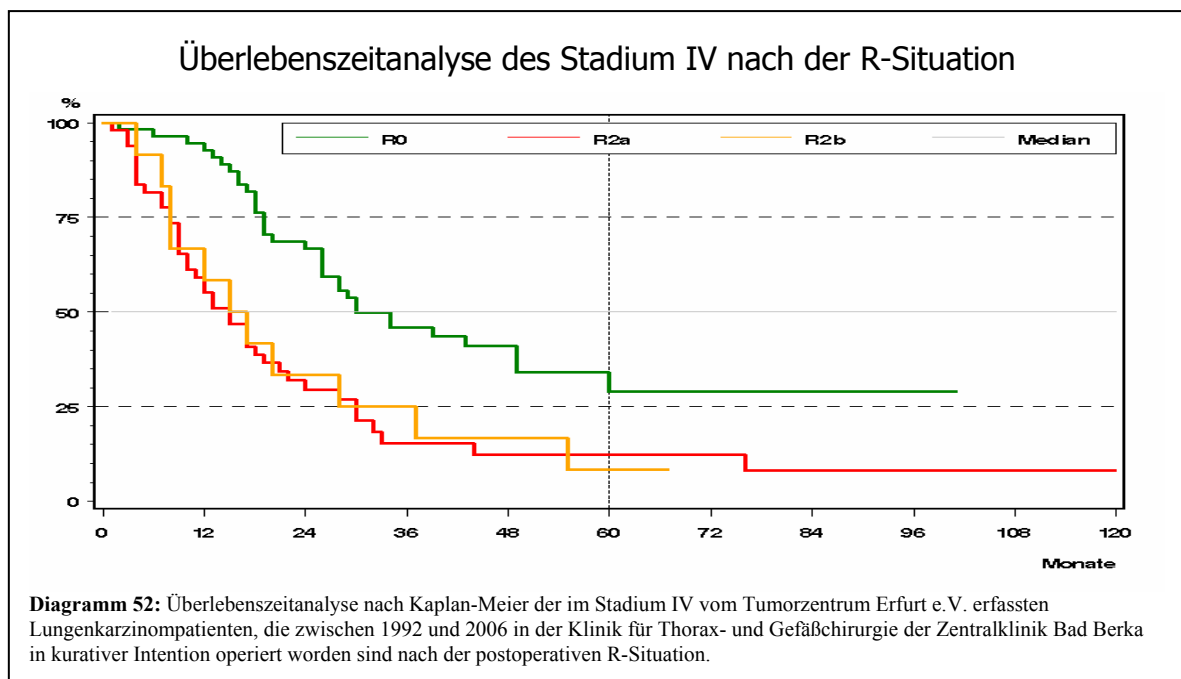
5.2.2.2.7 Stadium IV

Wie das mediane Überleben von 30 gegenüber 20 und 17 Monaten zeigt, hatten Patienten mit einem Adenokarzinom zwei bis vier Jahre nach Diagnosestellung einen Überlebensvorteil, der sich nach 5 Jahren wieder relativierte.



Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen für das Adenokarzinom bei 20,4%, das Plattenepithelkarzinom bei 26,1% und die anderen Karzinome bei 16% (Diagramm 51). Allerdings waren diese Unterschiede im Überleben nicht signifikant (Adeno vs. PE $p=0,7723$; PE vs. andere $p=0,2439$; andere vs. Adeno $p=0,2904$).

Vielmehr Einfluß auf das Überleben hatte auch im Stadium IV die histopathologisch bestätigte R-Situation. 34,2% der R0-resezierten Patienten überlebten fünf Jahre.

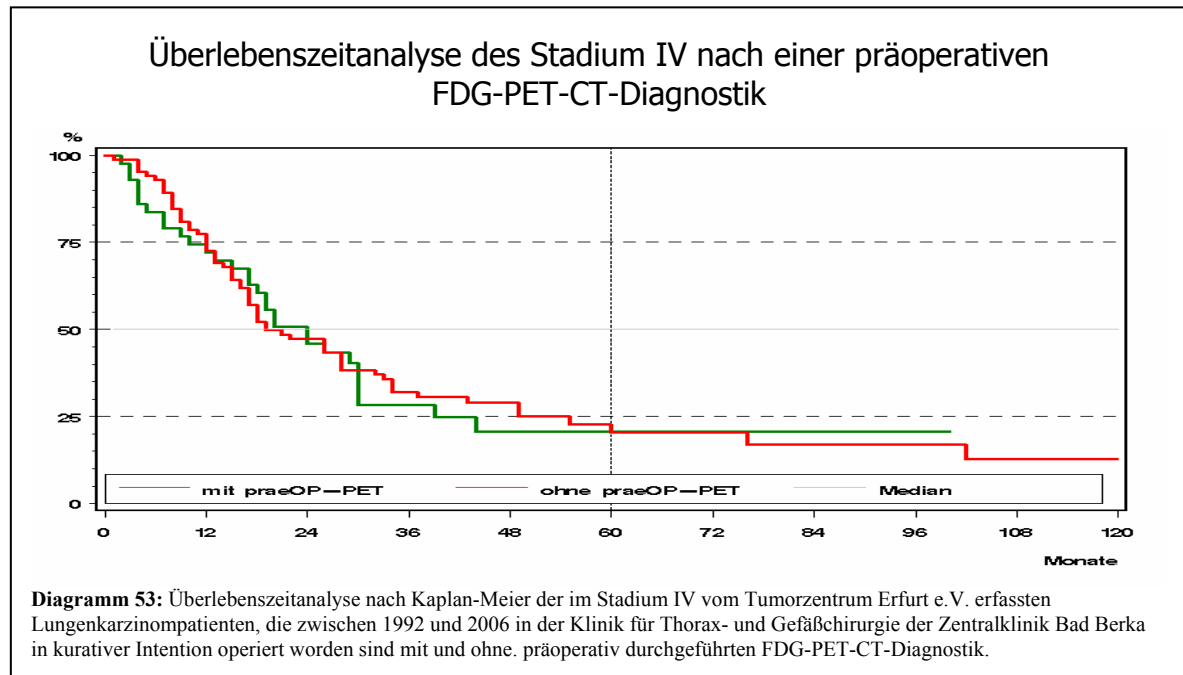


Von den R2-resezierten Patienten lebten nach 5 Jahren nur noch zwischen 8,3 und 12,3% (Diagramm 52). Aus dem Unterschied im Überleben zwischen R0- und R2a-Resezierten

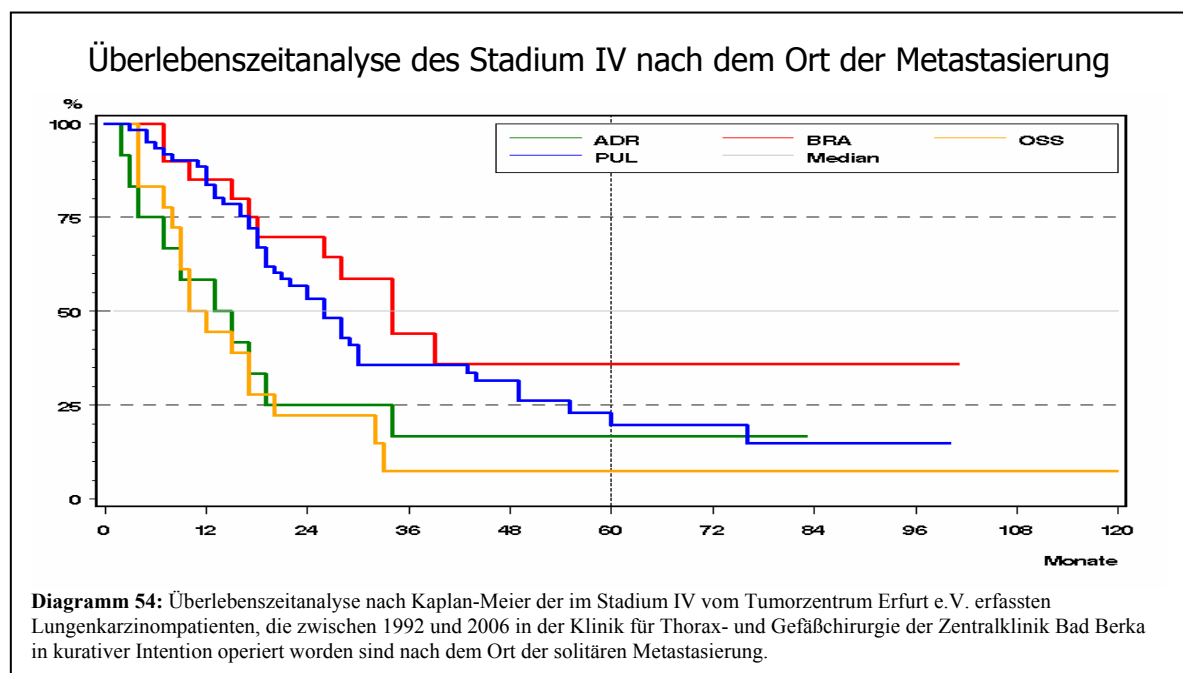
resultierte im Log-Rank-Test einen p-Wert von 0,0001, zwischen R0- und R2b-Resezierten 0,0113 und zwischen R2a- und R2b-Resezierten 0,9130.

Die FDG-PET-CT-Diagnostik hatte im Stadium IV keinen Einfluß auf das Überleben (Diagramm 53).

Nach 5 Jahren lebten noch knapp 21% der Patienten, die präoperativ mittels FDG-PET-CT diagnostiziert worden waren und rund 23% der konventionell gestagten Patienten. Allerdings war das mediane Überleben in der PET-Gruppe mit 24 Monaten besser. 50% der konventionell Diagnostizierten waren bereits nach 19 Monaten verstorben. Auch im Log-Rank-Test lag der p-Wert lediglich bei 0,8734.



Betrachtet man die Überlebenszeit der Patienten im Stadium IV danach, in welchem Organ ihre solitären Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gefunden worden war, so lebten Patienten mit einer Hirnmetastasierung am längsten (Diagramm 54).



Bei ihnen lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 36% (medianes Überleben 34 Monate), bei den Patienten mit einer pulmonalen Metastasierung lag diese bei 23% (medianes Überleben 26 Monate). Patienten mit Nebennierenmetastasen überlebten lediglich zu 16,7%, Patienten mit einer solitären ossären Metastasierung 7,4% 5 Jahre (medianes Überleben 13 bzw. 10 Monate).

	BRA	PUL	ADR	OSS
BRA		0,2796	0,0339	0,0046
PUL	0,2796		0,0957	0,0037
ADR	0,0339	0,0957		0,7005
OSS	0,0046	0,0037	0,7005	

Tabelle 6: Signifikanzniveau (p-Wert) der Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier der Patienten im Stadium IV nach dem Ort der Metastasierung im Log-Rank-Test.

Aus der Tabelle 6 ist ersichtlich, dass sich das Überleben von Patienten mit einer solitären Hirn- und einer pulmonalen Metastasierung nicht signifikant unterschied. Noch weniger war ein Unterschied zwischen den Patienten mit einer Nebennieren- und einer Skelettmetastase auszumachen. Patienten mit einer solitären Hirnmetastasierung überlebten allerdings signifikant länger als adrenal metastasierte und hochsignifikant länger als solitär ossär metastasierte Patienten. Pulmonal metastasierte Patienten lebten tendenziell länger als adrenal Metastasierte und hoch signifikant länger als solitär ossär Metastasierte.

6. Diskussion

An der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka wurden zwischen 1992 und 2006 Insgesamt 2693 Patienten mit einem Lungenkarzinom in kurativer Intention operiert. In dieser Arbeit wurden die Überlebensdaten von den 1336 Patienten, die dem Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet worden waren, ausgewertet. Dies entspricht einer Melderate von 49,6%.

6.1. Patienten

Statistisch gesehen kann ein Gesamtkollektiv auch durch eine relativ kleine Stichprobe repräsentiert werden, wenn in dieser nicht bestimmte Eigenschaften selektiert wurden. Bei einer Stichprobe, die knapp die Hälfte des zu beurteilenden Kollektives umfasst, ist eine Selektion nicht wahrscheinlich. Insbesondere in den Jahren ab einschließlich 2001 mit Erfassungsraten zwischen 60% und 90% kann diese nahezu ausgeschlossen werden. Problematisch sind die Jahre 1992 bis einschließlich 2000, da hier nur die Daten von insgesamt jedem vierten Patienten an das Tumorzentrum Erfurt e.V. übermittelt wurden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die geringe Melderate eher zufällig einen Patienten betraf. Wurde aufgrund der eindeutigen Gesetzeslage bis 1990 auf dem Gebiet der ehemaligen DDR jeder Tumorkranke dem Zentralen Krebsregister in Berlin gemeldet, so beruht die geringe Melderate danach zu einem Großteil darauf, dass sich die örtlichen bzw. regionalen klinischen Krebsregister erst langsam etablierten und es durchaus gewisse Rechtsunsicherheiten gerade in Hinsicht auf die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz gab (Schön et al. 2004, Katalinic et al. 2004, Bundesländer et al. 1999, BRD 1994).

In unserer Untersuchung wurde die Diagnose Lungenkrebs bei den Männern in der Altersgruppe der 65-69 Jährigen und bei den Frauen in der Altersgruppe der 70-74 Jährigen am häufigsten operativ behandelt. Fasst man die Altersdekaden zusammen, so wurden beide Geschlechter zwischen 60 und 69 Jahren am häufigsten thoraxchirurgisch behandelt. Wir operierten 265 Frauen und 1071 Männer entsprechend einem Verhältnis von 1 zu 4.

Die Altersstruktur und die Geschlechterverteilung auch in den Altersgruppen entsprechen im Wesentlichen der Literatur.

Die unten angeführten repräsentativen Publikationen über Lungenkarzinompatienten, die in den letzten 50 Jahren thoraxchirurgisch behandelt wurden dienen als Referenz. Deren Patientenstruktur und z.T. auch die Studiencharakteristik werden im Folgenden kurz vorgestellt, da sie die Grundlagen der weiteren Diskussion darstellen (Tabellen 7 und 8).

Wilde J. et al. haben 1990 über resezierte Patienten unserer Klinik publiziert. 1000 Lungenkrebspatienten, die zwischen 1957 und 1972 operativ behandelt worden waren, gingen in die Untersuchung ein. Die Altersstruktur und das Geschlechterverhältnis wurden nicht mitgeteilt (Wilde et al. 1990).

Höpker und Lüllig hatten in ihrer Untersuchung von 1987 gefunden, dass die Männer in der Altersgruppe der 50-59 Jährigen und die 60-69 jährigen Frauen am häufigsten vertreten waren. Sie schrieben über 993 zwischen 1972 und 1982 operierte Lungenkrebspatienten des Tumorzentrums Heidelberg-Mannheim (Höpker und Lüllig 1987).

Autor	Jahr der Publikation	Patienten-Anzahl	Diagnose- bzw. Behandlungszeitraum	Herkunft der Patientendaten
Meister	1986	758	1967 - 1982	Chirurgische Universitätsklinik Erlangen
Höpker und Lüllig	1987	993	1972 - 1982	Tumorzentrum Heidelberg-Mannheim
Wilde J. et al.	1990	1000	1957 - 1972	Zentralklinik Bad Berka
Schirren	1998	2464	1984 - 1994	Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach
Hohenberger et al.	2002	663	1978 - 1996	Chirurgische Universitätsklinik Erlangen
Goya et al.	2005	7408	1994	303 von 320 thoraxchirurgisch tätigen japanischen Krankenhäusern
Pfannschmidt et al.	2006	2378	1996 - 2005	Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg
Chee et al.	2008	12395	1994 - 2004	USA / Kalifornien
Robert-Koch-Institut	2008	~46200	2004	Deutschland
Eigene Daten		1336	1992 - 2006	Zentralklinik Bad Berka Tumorzentrum Erfurt e.V.

Tabelle 7: Studiendesign ausgewählter Referenzarbeiten hinsichtlich der Patientenanzahl, des zugrunde gelegten Diagnose- bzw. Behandlungszeitraumes und der Herkunft der Patientendaten.

Hohenberger berichtete 2002 über 663 Lungenkrebspatienten, die zwischen 1978 und 1996 an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen diagnostiziert worden waren (Hohenberger 2002). Er wie auch Schirren, der 2464 Resektionen zwischen 1984 und 1994 an der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach ausgewertet hatte (Schirren et al. 1998) und Meister, der 1986 758 zwischen 1967 und 1982 in Erlangen diagnostizierte Patienten untersuchte (Meister 1986), haben keine Auswertungen zum Alter und Angaben zur Geschlechterverteilung publiziert.

Diese Arbeiten sind allerdings, genauso wie die Veröffentlichung von Höpker und Lüllig in sofern interessant, da sie sich u.a. zu Aspekten der Eingriffsschwere, dem Einfluß einer R0-Resektion und zum kleinzelligen Karzinom äußern.

2006 publizierte Pfannschmidt über 2378 NSCLC-Patienten, die sich zwischen 1996 und 2005 an der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg einer Resektion unterzogen hatten. Das Geschlechterverhältnis lag bei 1 zu 3 zugunsten der Männer. Das Durchschnittsalter wurde mit 61 Jahren angegeben. Dabei wurden Patienten zwischen 27,4 und 84 Jahren thoraxchirurgisch behandelt (Pfannschmidt et al. 2006).

Bereits 2005 hatte Goya ebenfalls retrospektiv über 7408 Lungenkarzinom-Patienten berichtet, die 1994 an 303 japanischen Krankenhäusern thoraxchirurgisch behandelt worden waren. Diese 303 von 320 Institutionen haben den 2001 von der Japanese Joint Committee of

Lung Cancer Registry, einer mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland vergleichbaren Organisation, versendeten ausführlichen Fragebogen zu ihren 1994 operativ behandelten Lungenkarzinompatienten beantwortet zurückgesandt. Nach Ausschluß von 15 Patienten, deren Daten unvollständig und nicht mehr rekonstruierbar waren sowie 749 Patienten mit einem SCLC oder einem low-grade Malignom konnten 6644 Patienten hinsichtlich ihrer Prognose untersucht werden. 69,6% dieser Patienten waren Männer. Insgesamt lag der Altersdurchschnitt der Patienten bei 64,5 Jahren, die zwischen dem 19. und 90. Lebensjahr zur Operation kamen (Goya et al. 2005).

Chee schrieb 2008 über 12395 Patienten, die an einem NSCLC zwischen 1994 und 2004 erkrankt waren. Sie unterteilten diese in die während der prä-PET-Ära bis 1998 diagnostizierten 4941 und die seitdem bis 2004 in der PET-Ära 7454

Lungenkarzinompatienten. Das mittlere Alter lag in der PET-Gruppe bei 68,2, in der Gruppe der Patienten ohne PET bei 67,8 Jahren. In der PET-Gruppe waren 51,1% Männer, in der No-PET-Gruppe 55,5% (Chee et al. 2008).

Autor	Jahr der Publikation	Patientenalter	Geschlechterverteilung
Meister	1986	keine Angaben	keine Angaben
Höpker und Lüllig	1987	häufigste Altersgruppe ♀ 60-69J. ♂ 50-59J.	♀ 13,5% ♂ 86,5%
Wilde J. et al.	1990	keine Angaben	keine Angaben
Schirren	1998	keine Angaben	keine Angaben
Hohenberger et al.	2002	keine Angaben	keine Angaben
Goya et al.	2005	Altersdurchschnitt 64,5 J. (19 - 90 J.)	♀ 30,4% ♂ 69,6%
Pfannschmidt et al.	2006	Durchschnittsalter 61 Jahre (27,4 - 84 J.)	♀ 1 : ♂ 3
Chee et al.	2008	mittleres Erkrankungsalter 67,8 - 68,2 Jahre	♀ 44,5-48,9% ♂ 51,1-55,5%
Robert-Koch-Institut	2008	mittleres Erkrankungsalter 68 J. (häufigste Altersgruppe ♀ 70 - 74J. ♂ 75 - 79J.)	♀ 2 : ♂ 5
Eigene Daten		häufigste Altersgruppe insgesamt 60 – 69J. ♀ 70 - 74J. ♂ 65 - 69J. Durchschnittsalter insgesamt 64,3 J. ♀ 62,4 J. ♂ 64,7 J.	♀ 1 : ♂ 4

Tabelle 8: Patientenalters und der Geschlechterverteilung bei ausgewählten Referenzarbeiten

In der regelmäßig vom Robert-Koch-Institut zuletzt 2008 herausgegebenen Broschüre „Krebs in Deutschland“ wird das mittlere Erkrankungsalter aller Lungenkrebspatienten für Frauen wie Männer bei ca. 68 Jahren angegeben. Das Maximum der Inzidenz lag 2004 bei den Männern in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen, bei den Frauen in der Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen (Batzler et al. 2008).

Bei den Frauen liegt hier mit unseren Daten Übereinstimmung vor, auch in der Hinsicht, dass der Anteil der Frauen bei den unter 40-Jährigen in etwa dem der Männer entspricht. Bei den Männern gibt es eine Abweichung um rund 10 Lebensjahre nach unten.

Durch die Selektion der in kurativer Intention durchgeführten Operation und den bedeutend höheren Anteil des männlichen Geschlechtes insgesamt kann diese Abweichung hinreichend erklärt werden.

Lediglich Höpker und Lüllig sowie Chee KG et al haben auf die Daten klinischer Krebsregister bzw. vergleichbarer Institutionen zurückgegriffen. Die anderen Autoren benützten Daten, die in den jeweiligen Kliniken erhoben, gespeichert und statistisch bearbeitet worden waren.

Noch bis Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts war die stationäre Verlaufskontrolle nach thoraxchirurgischen Eingriffen integraler Bestandteil der Klinik-Philosophie. Dadurch konnte die erforderliche Qualitätskontrolle und -sicherung durch die jeweilige Thoraxchirurgie eigenständig und intern bewerkstelligt werden.

Danach wurde aufgrund geänderter gesundheitspolitischer Rahmenbedingungen mehr und mehr dazu übergegangen, die Nachsorge in den ambulanten Bereich zu verlagern (BRD 1993, BRD 1999, BRD 2002). Allerdings wurde spätestens mit dem 2007 verabschiedeten „Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbes in der gesetzlichen Krankenversicherung“ die Qualitätssicherung zur verbindlichen Auflage für jede Thoraxchirurgie in Deutschland erhoben (BRD 2007).

Aufgrund dieser Entwicklung sind wir in Deutschland heute weit mehr auf die Datensammlung und -Auswertung durch engagiert agierende klinische Krebsregister und eine enge Kooperation angewiesen.

Nun ist es das eine, eine diagnostizierte und therapierte Lungenkrebserkrankung dem angeschlossenen klinischen Krebsregister primär zu melden. Ein anderes Problem ist die Verlaufserfassung durch Mitteilungen von Ärzten, die die Patienten nachuntersuchen oder behandeln und die ggf. ihren Tod feststellen.

Gerade bei einer geringen primären Melderate kann die Selektion durch die meldende medizinische Einrichtung eine erhebliche Rolle spielen. Sekundär an das Krebsregister meldende Einrichtungen konkurrieren gewissermaßen mit der primär meldenden und sind überproportional Kliniken, die unsere Lungenkarzinompatienten erst im Rezidiv oder bei einer Metastasierung behandelten.

Der Fehler entsteht dadurch, daß sekundär gemeldete Patienten erst und nur dann Eingang in das Register gefunden haben. Gerade in den Stadien I und II werden die primär nicht gemeldeten quasi geheilten Langzeitüberlebenden auch nicht mehr sekundär gemeldet, wohl aber die, die im Falle eines Rezidives oder einer Metastasierung onkologisch behandelt werden. Hieraus ergibt sich für die niedrigen Stadien ein geringeres Überleben. Der Fehler könnte für die Stadien I und II durchaus im unteren einstelligen Prozentbereich liegen. Für die hohen Stadien bedingen die Sonderstellung und der Anteil der primär nicht erfassten Langzeitüberlebenden ein besseres Überleben. Die Stadien III und IV waren fast ausschließlich multimodal unter Beteiligung verschiedener Kliniken behandelt worden, so dass hier eine späte sekundäre Meldung der Lungenkrebserkrankung an das klinische Krebsregister nach der abgeschlossenen Erstbehandlung deutlich seltener erfolgte. Der Einfluß auf das Überleben dürfte dementsprechend wesentlich geringer sein als in den Stadien I und II.

Auch aufgrund dessen fordern die Krebsregister in Deutschland Melde- bzw. Erfassungsraten von mehr als 85%, um epidemiologische Verlaufsuntersuchungen der unterschiedlichen Krebserkrankungen vornehmen zu können (Bertz et al. 2006, Göbel 2007, Katalinic et al. 2004, Schön et al. 2004).

Einen weiteren, nicht von der Melderate abhängigen Fehler stellt die physische Migration von Patienten dar. Dieser Fehler ist allerdings klein und liegt bei etwa 1%. Die regional agierenden klinischen Krebsregister haben erhebliche Schwierigkeiten, Langzeitverläufe bei einem Umzug in das Einzugsgebiet eines anderen oder auch keines Registers zu verfolgen. Schwierigkeiten bestehen vor allem bei der Migration von den neuen in die alten Bundesländer, weil dadurch die Möglichkeit zum Abgleich mit dem zentralen Sterberegister für die Bundesländer der ehemaligen DDR verloren geht.

Um ein Behandlungszentrum von Lungenkrebserkrankungen durch die Daten, die an ein klinisches Krebsregister übermittelt wurden, beurteilen zu können, muß zunächst der Grad der Erfassung bekannt sein.

Bei höheren Erfassungsraten resultieren natürlich validere Ergebnisse.

Überregional wie regional ist in den Bundesländern der Erfassungsgrad von Lungenkrebserkrankungen recht unterschiedlich und zudem schlecht dokumentiert. Behelfsmäßig wird deshalb der Anteil der DCO-Fälle (Death Certificate Only; Krebserkrankungen, die einem epidemiologischen Krebsregister zu Lebzeiten einer Person nicht bekannt wurden und auf deren Krebserkrankung ausschließlich die Todesbescheinigung hinweist) zur Bestimmung der Melderate herangezogen (Batzler et al. 2008, Bertz et al. 2006, Katalinic et al. 2004, Schön et al. 2004).

Die Qualität der Todesbescheinigungen bestimmt auch die Anzahl der DCO-Fälle und steigt mit der Autopsiequote. Diese liegt in Deutschland bei 8% aller Toten und 12% der im Krankenhaus Verstorbenen. Im internationalen Vergleich ist Deutschland damit Schlusslicht. In der DDR lag die Autopsierate bei 25% aller Toten und 80% der im Krankenhaus Verstorbenen. Die höchste Quote in Europa gibt Ungarn mit 50% an (Schwarze und Pawlitschko 2003).

Allerdings wird die Qualität der Todesbescheinigungen überschätzt. In einer Erhebung gaben 25% der befragten Ärzte an, dass ihnen die Existenz der Todesursachenstatistik nicht bekannt ist und einem weiteren Drittel war nicht bewusst, dass jede Todesbescheinigung in diese Statistik eingeht (Wittekind und Gradistanac 2004, Modelmog et al. 1992).

Nichtsdestotrotz lassen sich geschätzte Melderaten für ausgewählte Regionen in Deutschland aus den Daten der Inzidenz und Mortalität generieren, da das Krebsregister des Saarlandes als Referenzregister für Deutschland seit mehr als 40 Jahre kontinuierlich und in hoher Qualität Daten zu Krebserkrankungen erfasst.

Für das Lungenkarzinom lagen diese Melderaten 2004 deutschlandweit geschätzt bei Männern etwa bei 80% und bei Frauen bei 70%, in Thüringen bei rund 80% bzw. 60% (Batzler et al. 2008, Göbel et al. 2007).

6.2. Histologie

Die Differenzierung der histologischen Gruppen unterlag im vergangenen Jahrhundert einem Wandel, dem vor allem die qualitativ deutlich besser werdende Diagnostik und zum anderen dem zunehmenden Verständnis um die Tumorbilogie zugrunde liegt.

Lichtmikroskopisch bestehen durchaus diagnostische Unsicherheiten in der Zuordnung eines Präparates in die histologische Klassifikation epithelialer Tumore. Etwa ein Drittel der auf

diese Weise klassifizierten Lungenkarzinome könnten falsch sein (Auerbach et al. 1982, Roggli et al. 1985). Selbst Sarkome können mit einzelnen Karzinom-Entitäten verwechselt und auch umgekehrt fälschlich zugeordnet werden. Die jüngere Entwicklung der Immunhistologie in der Pathologie hat das Problem für die Karzinom-Haupttypen deutlich entschärft. Sie gab jedoch auch die Möglichkeiten, viel weiter in Untertypen zu differenzieren. In den Untertypen haben wir heute dieselben Schwierigkeiten wie in der Lichtmikroskopie der Haupttypen (Bittmann und Müller-Höcker 2006). Zusätzlich werden die Gruppen mit zunehmender Differenzierung immer kleiner, so dass statistische Aussagen entweder nur nach langen Zeiträumen oder durch Auswertung der Daten mehrerer Zentren möglich sind. Hier kommen dann u.U. Unschärfen in der konformen Patientenselektion, Diagnostik und Behandlung zum Tragen.

Dementsprechend werden in Publikationen zumeist histologische Haupttypen angegeben (Tabelle 9). Höpker und Lüllig unterscheiden in dermoide (58,5%), kleinzellige (10%), drüsige (26,9%) und großzellige (5,1%) Tumore (Höpker und Lüllig 1987).

Autor	Jahr der Publikation	Histologische Gruppen und Häufigkeiten
Meister	1986	Plattenepithel- (30+/-8%), Adeno- (25+/-11%), großzellige (13+/-19%) und kleinzellige (7+/-12%) Karzinome
Höpker und Lüllig	1987	dermoide (58,5%), kleinzellige (10%), drüsige (26,9%) und großzellige (5,1%) Tumore
Wilde J. et al.	1990	Plattenepithelkarzinome (54,5%), Adenokarzinome (19,8%), kleinzellige (17,9%) und großzellige Karzinome (7,8%)
Schirren	1998	keine Angaben
Hohenberger et al.	2002	Plattenepithel-, Adeno-, großzellige und kleinzellige Karzinome
Goya et al.	2005	Adeno- (59,0%) und Plattenepithelkarzinome (34,6%), großzellige (3,7%) bzw. adenosquamöse (2,7%) Karzinome
Pfannschmidt et al.	2006	Plattenepithel- (43,9%) und Adenokarzinome (42,2%); großzellige Karzinome und Mischtumore (NSCLC o. n. A.)
Chee et al.	2008	keine Angaben
Robert-Koch-Institut	2008	keine Angaben
Eigene Daten		Plattenepithelkarzinome (59,2%) und Adenokarzinome (21,5%), „andere Karzinome“ (9,8%), kleinzellige Karzinome (3,9%), Karzinoide (2,5%), bronchoalveoläre Karzinome (1,6%), großzellige und nichtkleinzellige Karzinome (jeweils 0,7%)

Tabelle 9: Histologische Gruppen und deren Häufigkeiten in ausgewählten Referenzarbeiten

Meister differenzierte Plattenepithel- (30+/-8%), Adeno- (25+/-11%), großzellige (13+/-19%) und kleinzellige (7+/-12%) Karzinome (Meister 1986). Auch Hohenberger et al gab diese Unterteilung an, ohne auf die einzelnen Häufigkeiten einzugehen (Hohenberger 2002). Die japanische Gruppe um Goya sah abweichend von den deutschen Autoren als häufigste Gruppe

Adenokarzinome (59,0%) und danach Plattenepithel- (34,6%), großzellige 3,7% bzw. adenosquamöse Karzinome (2,7%) (Goya et al. 2005). Pfannschmidt et al charakterisierten neben Plattenepithel- (43,9%) nahezu gleich häufig Adenokarzinome (42,2%) (Pfannschmidt et al. 2006). Kleinzeller waren bei den beiden letzt genannten Arbeiten ausgeschlossen worden.

Bei Wilde lag der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei 54,5%, der der Adenokarzinome bei 19,8%, der der kleinzelligen Karzinome bei 17,9% und der der großzelligen bei 7,8% (Wilde et al. 1990). Aufgrund mangelnder Therapieoptionen wurde in der DDR die Indikation zur Operation des Kleinzellers deutlich häufiger gestellt.

Die Lehrmeinung: „Ein Kleinzeller wird nicht operiert!“ hat es in unserer Klinik in dieser dogmatischen Form nie gegeben, so dass wir im Gegensatz zu anderen Autoren bei der entsprechenden Indikation kleinzellige Karzinome nach wie vor in statistisch relevanter Größenordnung chirurgisch angehen.

In unserem Patientengut sahen wir am ehesten vergleichbar mit der Arbeit von Wilde et al. sowie Höpker und Lüllig als häufigste Gruppe Plattenepithelkarzinome (59,2%) und danach Adenokarzinome (21,5%), „andere Karzinome“ (9,8%), kleinzellige Karzinome (3,9%), Karzinoide (2,5%), bronchoalveoläre Karzinome (1,6%), großzellige und nichtkleinzellige Karzinome (jeweils 0,7%). Bei den „anderen Karzinome“ handelte es sich um Karzinome, die histologisch nicht eindeutig einer der Gruppen zuzuordnen waren.

6.3. Stadium

Die Lungenkreberkrankung wird klassisch in vier Stadien unterteilt. Die Einführung von Unterstadien entsprechend der TNM-Klassifikation trug den relevanten Unterschieden in der Prognose und den Behandlungsansätzen Rechnung (Mountain und Dresler 1997, Mountain et al. 1987).

Viele Arbeiten bis weit in die 90er Jahre geben aufgrund der Fallzahlen, von Klassifikations- und aus statistischen Gründen nur die Hauptstadien an. Zum Ende des vergangenen Jahrhunderts wurde immer wieder versucht, die Stadien hinsichtlich ihrer Prognose bis auf die TNM-Klassifikation aufzulösen (Hohenberger 2002). Dieser wünschenswerte Vorsatz hat ganz offensichtlich der Praxis nicht standgehalten. Selbst die Unterteilung in die Sub-Stadien „a“ und „b“ bereitet in der statistischen Bearbeitung zu geringer Fallzahlen erhebliche Probleme. Berühmt ist das Stadium IIa, das in vielen Untersuchungen nur unterdurchschnittlich bis gar nicht besetzt ist (Meister 1986, Hohenberger 2002, Pfannschmidt et al. 2006).

Aufgrund der sich erweiternden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten wird die Anpassung der klinisch orientierten (Sub-)Stadien im TNM-System auch in Zukunft weiterentwickelt werden müssen.

Tabelle 10 gibt die mitgeteilte Stadieneinteilung und die Häufigkeiten in den zitierten Arbeiten wieder.

Wilde wie Höpker unterschieden in die Hauptstadien. Wilde untersuchte jedoch nur bis zum Stadium III. Im Stadium I wurden 35,7%, im Stadium II 41,5% und im Stadium III 22,8% operiert (Wilde et al. 1990). Bei Höpker und Lüllig wurden 29,4% der Patienten im Stadium I, 11,8% im Stadium II, 51,7% im Stadium III und 3,4% im Stadium IV operiert (Höpker und Lüllig 1987).

Meister orientierte sich streng am TNM-System und gab dementsprechende Überlebensraten

nach T und N an, ohne die darauf beruhenden Stadien zu berücksichtigen (Meister 1986). Hohenberger wiederum publizierte sowohl im TNM- wie im klinischen Stadien-System. Hier unterteilte er in die Hauptstadien. Er gab an, 45% seiner Patienten im Stadium I, 22% im Stadium II, 26% im Stadium III und knapp 4% im Stadium IV operiert zu haben (Hohenberger 2002).

Schirren beschrieb die vier Hauptstadien, untersuchten zusätzlich jedoch auch die Unterstadien IIIa und b. Hier wurden 37,4% im Stadium I, 20% im Stadium II, 22,7% im Stadium IIIa und 16,2% im Stadium IIIb sowie 3,6% im Stadium IV operiert (Schirren et al. 1998).

Auch Chee unterteilt nur in die vier Hauptstadien. Hier werden sowohl operativ, wie auch chemo- und radiotherapeutisch behandelte Patienten betrachtet. Bei den Patienten, die nicht mittels PET diagnostiziert worden waren befanden sich 19,1% im Stadium I, 3,6% im Stadium II, 31,4% im Stadium III und 45,9% im Stadium IV. Bei den mittels PET Diagnostizierten hat ein Stadium I bei 32%, ein Stadium II bei 7,6%, ein Stadium III bei 28,7% und ein Stadium IV bei 31,7% vorgelegen (Chee et al. 2008).

Autor	Jahr der Publikation	Stadienverteilung
Meister	1986	nach TNM
Höpker und Lüllig	1987	Stadium I 29,4%, II 11,8%, III 51,7%, IV 3,4%
Wilde J. et al.	1990	Stadium I 35,7%, II 41,5%, III 22,8%
Schirren	1998	Stadium I 37,4%, II 20%, IIIa 22,7%, IIIb 16,2%, IV 3,6%
Hohenberger et al.	2002	Stadium I 45%, II 22%, III 26%, IV 3,8%
Goya et al.	2005	30,2% Stadium Ia, 21,3% Stadium Ib, 3,5% Stadium IIa, 11,4% Stadium IIb, 18,8% Stadium IIIa, 10,8% Stadium IIIb, 3,9% Stadium IV
Pfannschmidt et al.	2006	10,8% Stadium Ia, 28,5% Stadium Ib, 3,0% Stadium IIa, 21,2% Stadium IIb, 20,3% Stadium IIIa, 11,2% Stadium IIIb, 4,9% Stadium IV
Chee et al.	2008	nicht mittels PET diagnostiziert Stadium I 19,1%, II 3,6%, III 31,4%, IV 45,9%. mittels PET diagnostiziert Stadium I 32%, II 7,6%, III 28,7%, IV 31,7%
Robert-Koch-Institut	2008	keine Angaben
Eigene Daten		20,6% Stadium Ia, 22,2% Stadium Ib, 2,95% Stadium IIa, 14,8% Stadium IIb, 18,6 % Stadium IIIa, 10,7% Stadium IIIb, 9,6% Stadium IV

Tabelle 10: Stadien bzw. Unterstadien und deren Häufigkeiten in ausgewählten Referenzarbeiten

Gerade durch die moderne nuklearmedizinische Diagnostik ist es heute besser möglich, konventionell falsch eingeschätzte höhere Tumorstadien richtig in ein operables Stadium zu klassifizieren. Andererseits kann so eine im konventionellen Staging okkult gebliebene Metastasierung eines vermeintlich operablen Stadiums aufgedeckt werden.

Lediglich Goya und Pfannschmidt lösen wie wir komplett auch in die Unterstadien auf. Histopathologisch bestätigt wurden bei Goya et al 30,2%, bei Pfannschmidt et al 10,8% im Stadium Ia, 21,3% bzw. 28,5% im Stadium Ib, 3,5% bzw. 3,0% im Stadium IIa, 11,4% bzw. 21,2% im Stadium IIb, 18,8% bzw. 20,3% im Stadium IIIa, 10,8% bzw. 11,2% im Stadium IIIb und 3,9% bzw. 4,9% im Stadium IV in kurativer Intention operiert (Goya et al. 2005, Pfannschmidt et al. 2006).

6.4. Resektion

Neben Alter, Geschlecht, Histologie und Stadium hat das Ausmaß einer thoraxchirurgischen Resektion einen erheblichen Einfluß auf das Überleben der Patienten mit einer Lungenkrebserkrankung (Sunder-Plassmann et al. 1991).

Aufgrund von relevanten Unterschieden in der Definition von erweiterten bzw. parenchymsparenden und den radikalen Eingriffen bzw. deren Erfassung durch das Tumorzentrum Erfurt e.V. haben wir auf die Untersuchung dieser Entitäten verzichtet.

Bei allen unseren Lungenkarzinom-Patienten hatten wir eine Probethorakotomierate von 9,9%. Wilde et al. verzeichnete eine solche noch bei 14,1%, untersuchte ansonsten jedoch nicht nach der Art der Resektion (Wilde et al. 1990).

Bei den anderen, in kurativer Intention operierten Patienten, haben wir Keilresektionen bei 11,2%, Segmentresektionen bei 4%, Lobektomien und Pneumonektomien jeweils inklusive einer eventuellen Erweiterung bei 62% und 22,8% vorgenommen. Die Bilobektomien waren als Lobektomien gewertet worden.

Die Lobektomie ist wie bei den anderen Autoren auch der dominierende Eingriff (Tabelle 11).

Autor	Jahr der Publikation	Art der Resektion
Meister	1986	52,8% lobektomiert, 43% pneumonektomiert
Höpker und Lüllig	1987	Lobektomien 53,4%, Bilobektomien 11,8%, Pneumonektomien 30%, sonstige Resektionen 6,7%, 1/3 der Lobektomien und 2/3 der Pneumonektomien als erweiterte Resektion
Wilde J. et al.	1990	keine Angaben
Schirren	1998	Manschettenresektionen 18,9%, ansonsten keine Angaben
Hohenberger et al.	2002	keine Angaben
Goya et al.	2005	keine Angaben
Pfannschmidt et al.	2006	keine Angaben
Chee et al.	2008	Nicht-PET-Untersuchte Lobektomie 88,9%, Pneumonektomie 9,9%, sonstig resezierte 1,2%. PET-Untersuchte Lobektomie 88,4%, Pneumonektomie 8,5%, sonstig resezierten 3,1%
Robert-Koch-Institut	2008	keine Angaben
Eigene Daten		Keilresektionen 11,2%, Segmentresektionen 4%, Lobektomien 62%, Pneumonektomien 22,8% jeweils inklusive einer eventuellen Erweiterung

Tabelle 11: Resektionsarten und deren Häufigkeiten in ausgewählten Referenzarbeiten

Pneumonektomien wurden in unserer Klinik deutlich seltener vorgenommen als bei Höpker und Meister. Meister untersuchte allerdings ein Patientengut zwischen 1967 und 1982, Höpker und Lüllig zwischen 1972 und 1982, eine Zeit, in der die Pneumonektomie immer noch als Standardoperation beim Lungenkarzinom angesehen wurde (Sunder-Plassmann et al.

1991). Auch in unserem Patientengut lag die Pneumonektomierate zwischen 1992 und 1996 bei $25\% \pm 5\%$, zwischen 2002 und 2006 jedoch bei 15% bis 25%. Insgesamt ist in der Literatur seit den 60er Jahren eine Abnahme der Pneumonektomierate in der operativen Behandlung des Lungenkarzinoms zu verzeichnen.

Bei Höpker und Lüllig wurden Lobektomien zu 53,4%, Bilobektomien zu 11,8%, Pneumonektomien zu 30% und sonstige Resektionen zu 6,7% vorgenommen. Sie unterscheiden auch zwischen erweiterter Lob- bzw. Pneumonektomie. Dabei wurden etwa 1/3 der Lobektomien und 2/3 der Pneumonektomien mit Erweiterung vorgenommen. Es ist wohl davon auszugehen, dass bei allen Patienten standardmäßig die mediastinale Lymphadenektomie vorgenommen wurde obwohl dies nicht explizit beschrieben ist (Höpker und Lüllig 1987).

Meister untersuchte nur Lob- und Pneumonektomien hinsichtlich des Überlebens. Von den 758 Patienten wurden 478 thorakotomiert. Bei 21% von diesen musste die Operation als Probethorakotomie zu Ende geführt werden. Von den verbliebenen 316 Patienten wurden 167 (52,8%) lobektomiert bzw. 136 (43%) pneumonektomiert (Meister 1986).

Schirren et al gaben die Anzahl ihrer Manschettenresektionen mit 466 entsprechend 18,9% der thoraxchirurgisch behandelten Patienten an, differenzierten die anderen Operationen ansonsten aber nicht (Schirren et al. 1998).

Hohenberger wie auch Goya und Pfannschmidt et al haben ihr Patientengut nicht hinsichtlich der Resektion beurteilt.

In der Untersuchung von Chee KG et al hatten sich 1441 der Patienten in der prä-PET-Ära und 1921 der PET-Ära einer Lungenresektion unterzogen. Chee KG et al beschreiben den Anteil der lobektomierten bei den Nicht-PET-Untersuchten mit 88,9%, den der pneumonektomierten mit 9,9% und der sonstig resezierten mit 1,2%. Bei den mit PET untersuchten und thoraxchirurgisch behandelten Patienten lag der Anteil der lobektomierten bei 88,4%, der der pneumonektomierten bei 8,5% und der sonstig resezierten bei 3,1%. Den 2536 nicht mittels PET diagnostizierten und thoraxchirurgisch behandelten Patienten (23,9%) standen 8051 Patienten (76,1%) gegenüber, die nicht oder nicht bekannt chirurgisch therapiert worden waren. Bei den PET-diagnostizierten Patienten wurden 982, entsprechend lediglich 54,3% nicht oder nicht bekannt chirurgisch behandelt (Chee et al. 2008).

Damit führte die PET-Diagnostik ganz offensichtlich häufiger zur Thoraxchirurgie. Die Lob- bzw. Pneumonektomierate ist zwar in beiden Gruppen vergleichbar. Die Lobektomierate ist jedoch deutlich höher, die Pneumonektomierate entsprechend niedriger als bei allen bisher zitierten Autoren.

6.5. R-Klassifikation

Die R-Klassifikation ist ein entscheidender Faktor in der Beurteilung nicht nur der chirurgischen Therapie von Tumorerkrankungen. Gerade neue, den Tumorstoffwechsel als Grundlage benützende Diagnoseverfahren können mit Einschränkungen hinsichtlich der räumlichen Auflösung und der Histologie das Verbleiben von Tumorresten im Patienten für alle Behandlungsoptionen darstellen.

Selbstverständlich bleibt als unübertroffener Gold-Standard das histopathologische Präparat, welches nur durch die Chirurgie gewährleistet werden kann. Ausschließlich dadurch kann ein posttherapeutischer R0-Status von einem R1- bzw. R2-Befund wirklich sicher abgegrenzt werden.

Aufgrund physikalischer und biochemischer Grenzen werden auch die sich auf dem Tumor-Metabolismus begründenden bildgebenden Verfahren nie die Genauigkeit des Präparates erreichen. Sie stellen allerdings eine Alternative dar, um genau das Patientenkontinuum hinsichtlich der R-Klassifikation zu beurteilen, von dem sich keinesfalls ein die Tumorfreiheit dokumentierendes histopathologisches Präparat gewinnen lässt (Hoopes et al. 2007).

Relativ wenige Publikationen stellen den Anteil der R0-resezierten Patienten im Kontext mit allen Resezierten, den R1- und R2-resezierten Patienten vollständig dar (Tabelle 12).

Wir haben 84,3% unserer Patienten R0 reseziert, 3,3% R1 und 8% R2. Bei weiteren 4,4% war keine R-Klassifikation erfasst worden. Diese Quoten sind durchaus vergleichbar mit den Zahlen von Höpker und Lüllig bzw. von Meister und Hohenberger et al.

Höpker und Lüllig konnten auf eine lokale R0-Rate von 87,9% verweisen, die jedoch nicht in den Stadien, histologischen Typen und Resektionsarten differenziert betrachtet wurde (Höpker und Lüllig 1987).

Im Patientengut von Meister war bei 12,7% der R-Status entsprechend Rx nicht zu erheben. Von den verbliebenen 276 Patienten waren 77,4% R0-, 9,1% R1- und 13,4% R2-reseziert worden (Meister 1986).

Autor	Jahr der Publikation	R-Klassifikation
Meister	1986	R0 77,4% R1 9,1%, R2 13,4%
Höpker und Lüllig	1987	R0 87,9%
Wilde J. et al.	1990	keine Angaben
Schirren	1998	ausschließlich R0
Hohenberger et al.	2002	R0 83,8%
Goya et al.	2005	keine Angaben
Pfannschmidt et al.	2006	ausschließlich R0
Chee et al.	2008	keine Angaben
Robert-Koch-Institut	2008	keine Angaben
Eigene Daten		R0 84,3%, R1 3,3%, R2 8%, Rx 4,4%

Tabelle 12: R-Klassifikation und deren Häufigkeiten in ausgewählten Referenzarbeiten

Aus den Angaben von Hohenberger lässt sich eine R0-Rate bei den thoraxchirurgisch kurativ Behandelten von 83,8% errechnen. Sie entspreche – nicht verwunderlich – der von Meister, wenn dieser die Rx-Resektionen integriert hätte, da beide Arbeiten Daten von Tumorpatienten der gleichen Klinik verwendet haben. Auch diese Arbeiten differieren nicht weiter nach Stadium, Histologie und Resektionsart (Hohenberger 2002, Meister 1986).

Schirren, wie auch Pfannschmidt haben Resektionen, die lokal nicht R0 ausgeführt worden waren, komplett ausgeschlossen, da sie sie als nicht kurativ ansahen. Beide Autoren publizierten ganz offensichtlich entsprechend ihrer Schule, der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach, allerdings in einem zeitlichen Intervall von rund 10 Jahren. Gerade dieses Detail macht die Ergebnisse beider Arbeiten

besonders interessant (Pfannschmidt et al. 2006, Schirren et al. 1998).

Goya wie auch Chee geben gar nicht an, inwiefern die R-Klassifikation für die eingeschlossenen Patienten einbezogen wurde (Chee et al. 2008, Goya et al. 2005).

6.6. FDG-PET-CT

Trotzdem die diagnostische Überlegenheit des FDG-PET-CT gegenüber der konventionellen Staging-Diagnostik beim Lungenkarzinom gerade in der Beurteilung suspekter mediastinaler Lymphknoten und von Fernmetastasen in den letzten 10 Jahren immer wieder belegt wurde, gibt es nur wenige Aussagen darüber, in wiefern die Patienten davon profitiert haben. Die zitierten Arbeiten bis auf die von Goya und Pfannschmidt konnten nicht auf ein eventuell im präoperativen Staging vorgenommenes FDG-PET-CT eingehen (Tabelle 13).

Der prädiktive Wert eines FDG-PET-CT für das Überleben von Karzinompatienten ist in zahlreichen Untersuchungen hinreichend belegt worden. Es wird zumeist der SUV-Wert des Tumors in Relation zum Überleben gestellt. Patienten mit einem hohen SUV sterben früher als solche mit einem niedrigen (Hoang et al. 2008, Hanin et al. 2008, Goodgame et al. 2008, Duysinx et al. 2008, Dooms et al. 2008, Decoster et al. 2008, Chee et al. 2008, Zhang et al. 2007, Samson et al. 2007).

Die Bedeutung dieses Diagnostikums für folgende therapeutische Entscheidungen und dem darauf beruhenden Überleben wird bei dieser Betrachtungsweise allerdings völlig außer Acht gelassen.

Einzig Chee hat dahingehend überprüft, ob sich das Überleben der Patienten im Vergleich von der Vor-PET- mit der PET-Ära unterscheidet. Leider faßt er dabei chirurgisch, chemo-

oder strahlentherapeutisch

behandelte Patienten zusammen.

Von 1994 bis 1998 hatten 6,3% der Patienten, von 1999 bis 2004 20,1% ein PET erhalten.

Insgesamt waren von 1994 bis 2004 1808 Patienten (14,6%) mittels PET und 10587 (85,4%) ohne PET diagnostiziert worden (Chee et al. 2008).

Bei 20,3% unserer Patienten, die dem Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet wurden, haben wir präoperativ ein FDG-PET-CT vorgenommen. Beim Abgleich der Daten unseres PET-Zentrums fand sich kein Patient, der ein FDG-PET-CT erhalten hatte und nicht dem Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldet worden war. Hier haben wir dementsprechend eine Auslese zugunsten der diagnostischen Maßnahme PET zu verzeichnen. In den Altersgruppen der 40-49 und der 50-59 Jährigen erfolgte mit 27,7% bzw. 25,5% ein FDG-

Autor	Jahr der Publikation	FDG-PET-CT
Meister	1986	nicht verfügbar
Höpker und Lüllig	1987	nicht verfügbar
Wilde J. et al.	1990	nicht verfügbar
Schirren	1998	nicht verfügbar
Hohenberger et al.	2002	nicht verfügbar
Goya et al.	2005	nicht verfügbar
Pfannschmidt et al.	2006	keine Angaben
Chee et al.	2008	insgesamt 14,6% mittels FDG-PET-CT, 1994 bis 1998 6,3%, 1999 bis 2004 20,1% diagnostiziert
Robert-Koch-Institut	2008	keine Angaben
Eigene Daten		20,3% mittels FDG-PET-CT

Tabelle 13: FDG-PET-CT-Diagnostik und deren Häufigkeit in ausgewählten Referenzarbeiten

PET-CT erheblich häufiger als bei den unter 39 und über 70 Jährigen (15,4 bzw. 15,3%). Die Gruppe der 60-69 Jährigen als die mit der höchsten Lungenkrebsprävalenz wurde zu 20,8%

und damit lediglich durchschnittlich präoperativ mittels FDG-PET-CT diagnostiziert. Im Stadium III und IV haben wir mit 28,1% und 34,1% weit häufiger als im Durchschnitt auf ein FDG-PET-CT zurückgegriffen. Insbesondere bei atypischen Resektionen und Pneumonektomien wurden mit 22,4% und 25,6% vermehrt FDG-PET-CT's ausgeführt. Auffällig ist auch die Häufung bei R2a- und R2b-Resezierten (32% bzw. 24,1%) während R0-resezierte Patienten mit 20,6% durchschnittlich und R1- mit 9,3% wie Rx-Resezierte mit 10,2% offensichtlich unterdurchschnittlich präoperativ mittels FDG-PET-CT untersucht worden waren. Allein diese Aufzählung verdeutlicht, dass wir sehr bewusst ein FDG-PET-CT genau dann veranlasst haben, wenn wir zu der Ansicht gekommen waren, dass der Patient durch die darauf beruhende therapeutische Entscheidung profitieren kann.

6.7. Überleben

Jede Therapie einer Krebserkrankung muß sich letztlich in ihrer Wirksamkeit an dem Überleben der Patienten als einzigen, objektiv messbaren Parameter bewerten lassen.

Bei zunehmend komplexeren Behandlungsabläufen ist es nicht leichter geworden, den Anteil der einen oder anderen Krebstherapie, z.B. einer onkologischen thoraxchirurgischen Resektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie allein, in neoadjuvanter Kombination oder als adjuvante Behandlung an der Überlebenswahrscheinlichkeit zu bestimmen.

Aufgrund der steigenden Behandlungskomplexität aber auch Vielzahl der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen organisieren sich Krankenhäuser und Kliniken mehr und mehr zu organspezifischen Tumor-Kompetenz-Zentren.

Gerade von diesen Zentren werden Impulse erwartet, die die Wahrscheinlichkeit, eine Tumorerkrankung zu überleben deutlich erhöht.

Die umrissenen Entwicklungen implizieren geradezu eine Notwendigkeit, diese Zentren und die ihnen zugeordneten Kliniken auf die Qualität ihrer Arbeit hin zu bewerten, wie es der Gesetzgeber in Deutschland seit 2007 auch verbindlich vorschreibt (BRD 2007).

Die dazu erforderliche Datenerfassung, -speicherung und -verarbeitung kann heute fast nur noch durch die dafür spezialisierten klinischen Krebsregister bewerkstelligt werden.

Wenn in der Literatur vereinzelt von einer 5-Jahresüberlebensrate um 80% im Stadium I und um 60% im Stadium II usw. berichtet wird, ist die veröffentlichte epidemiologische Realität zumindest in Deutschland doch sehr viel ernüchternder.

Die Probleme in der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Publikationen ergeben sich neben der Integration der natürlichen Lebenserwartung, der Operations- bzw. 30-Tage-Letalität, der Radikalität des Eingriffes und der Tatsache des Versterbens aufgrund des Tumorleidens vor allem aus der unterschiedlichen Selektion hinsichtlich Alter, Stadium, Histologie und Art der Behandlung ggf. auch ihrer Kombinationen sowie der untersuchten Patientenanzahl.

In Untersuchungen der Überlebenszeiten chirurgisch behandelter Patienten ist das Alter entweder bei Diagnosestellung oder zum Zeitpunkt der Operation ein durchaus relevanter Parameter. Die Lebenserwartung ist in den letzten hundert Jahren rasant gestiegen, so dass altersadjustierte Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Krebserkrankungen, insbesondere wenn das Erkrankungsrisiko im fortgeschrittenen Lebensalter am höchsten ist, ein besseres Überleben suggerieren können. Andererseits gewährleisten altersadjustierte Überlebenswahrscheinlichkeiten den Vergleich mit Patientenkollektiven anderer Länder. Ebenso rücken Studien, die nur den tumorbedingten Tod werten bzw. die Operationsletalität ausschließen, die zugrunde liegende Behandlung in ein besseres Licht (Modelmog et al. 1992,

Schwarze und Pawlitschko 2003, Wittekind und Gradistanac 2004).

Auch die Häufigkeiten einzelner histologischer Tumortypen, Stadien oder bevorzugter Operationsmethoden und der postoperative R-Status haben in der Literatur z.T. erheblichen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit des jeweiligen Patientenkollektives.

In unserer Auswertung haben wir, wie die meisten zitierten Autoren auch, die Resektionsarten nicht auf das Überleben unserer Patienten untersucht, wohl wissend, dass die Langzeit-Überlebenswahrscheinlichkeit eines pneumonektomierten Patienten deutlich geringer ist als die eines Lobektomierten (Sunder-Plassmann et al. 1991). Im Einzelfall ist die eine Resektion, die korrekte Indikationsstellung vorausgesetzt, nicht durch eine andere Resektion ersetzbar. Kleinster gemeinsamer Nenner der Patientenselektion thoraxchirurgischer Überlebensstudien ist die Tatsache, dass präoperativ alle Patienten klinisch und funktionell für die erforderliche Resektion als operabel eingeschätzt worden sind. Die Indikationsstellung beeinflusst damit ganz wesentlich das Überleben der Patienten. Hohls konnte 2002 nachweisen, dass die 30-Tage- und noch mehr die 90-Tage-Letalität Operationen deutlich als „gelingen“ in Hinsicht auf die funktionelle Operabilität bewerten kann. Die heute effizientere Intensivmedizin führt dazu, dass frühe postoperative Komplikationen länger als 30 Tage überlebt werden.

Andererseits fand sich bei Patienten bereits zu 44% eine Tumorprogression als Todesursache, die zwischen dem 30. und dem 90. Tag verstarben. Das histopathologisch bestätigte Stadium hatte hier den größten Einfluß auf die 30- bzw. 90-Tageletalität. Resektionsausmaß, Alter und Histologie hatten nur eine untergeordnete Bedeutung (Hohls et al. 2002).

Wir sind auch deshalb der Ansicht, dass die 30-Tage-Letalität selbstverständlich in die Überlebensstatistik einbezogen werden muß, da die Auswahl zur Operation durch die beteiligten Kliniken, letztlich durch die operierende Thoraxchirurgie getroffen wird.

6.7.1. Überleben nach Alter und Geschlecht

Höpker und Lüllig beschrieben eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit bei den unter 60 Jährigen und den über 69 Jährigen, obwohl Lungenkarzinome in der Gruppe der 50-59 Jährigen am häufigsten zur Operation kamen. Kein signifikanter Unterschied fand sich zwischen Männern und Frauen (Höpker und Lüllig 1987).

Bei Pfannschmidt hatten Männer insgesamt eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 49,9%, Frauen von 53,3% (Pfannschmidt et al. 2006).

Goya kam zu dem Ergebnis, dass Patienten unter 70 Lebensjahren eine deutlich höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als über 70 Jährige. Bei Frauen verzeichnete er eine 5-Jahresüberlebensrate von knapp 62%, bei Männern lediglich 48,6% (Goya et al. 2005).

Die Abgrenzung nach einem bestimmten Lebensalter aber auch von Altersklassen ist mehr oder minder willkürlich und wird häufig eher statistisch als medizinisch-biologisch diktiert. Alters- und tumorbiologisch sind die Gruppenübergänge derart fließend, dass die Kategorisierung in den Arbeiten von Goya wie auch Höpker und Lüllig nicht zu rechtfertigen sind.

Lediglich die Unterteilung in Frauen und Männer, wie sie bei Pfannschmidt und Goya vorgenommen wurde, hat vor diesem Hintergrund ihre Berechtigung.

6.7.2. Überleben nach dem histologischen Tumortyp

Den histologischen Tumortypen werden unabhängig vom Kleinzeller unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten zugeschrieben. Wilde beschrieb für Plattenepithelkarzinome

ein 5-Jahresüberleben von 43,5%, für Adenokarzinome 42%, für kleinzellige 23,5% und großzellige Karzinome 37% (Wilde et al. 1990). Meister sah ein 5-Jahresüberleben bei resezierten Plattenepithelkarzinomen von 30%, bei Adenokarzinomen von 25%, bei großzelligen Karzinomen von 13% und beim Kleinzeller von 7% (Meister 1986).

Bei Pfannschmidt überlebten Plattenepithelkarzinome zu 53,6% und Adenokarzinome zu 48,2% 5 Jahre. Bereits bei den großzelligen Karzinomen war die Fallzahl zu gering, um eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zu berechnen. Die Patienten mit einem großzelligen Karzinom überlebten 3 Jahre im Schnitt zu 45,8% (Pfannschmidt et al. 2006). Bei Plattenepithelkarzinomen wird hier in der weiteren Literatur eine Spanne von 22-41%, bei Adenokarzinomen 12-28%, bei großzelligen Karzinomen 14-26% und beim Kleinzellern 0-23% zitiert (Wolf 2007, Thomas et al. 2007).

In unserem Patientenkollektiv hatte der histologische Tumortyp mit Ausnahme der Karzinoide keinen relevanten Einfluß auf das Überleben. Kritisch ist hier zu bewerten, dass das Tumorzentrum Erfurt e.V. die Unterscheidung in typische und atypische Karzinoide nicht dokumentierte und zusätzlich die Abtrennung atypischer Karzinoide von Adenokarzinomen histopathologisch offensichtlich nicht in jedem Fall eindeutig gelang. Hier existiert eine diagnostische Unschärfe, die gerade wegen des guten Abschneidens der Karzinoide noch aufzuarbeiten ist.

6.7.3. Überleben nach dem histopathologischen R-Status

Bereits Meister beschrieb in seiner Arbeit, dass die histopathologische Radikalität des in kurativer Intention vorgenommenen Eingriffes erheblichen Einfluß auf das Überleben der Patienten hat. Er zeigte, daß in allen Stadien nur R0-resezierte Patienten die besten Chancen zum langfristigen Überleben haben und sich die schlechten Überlebensraten von R1- bzw. R2-Resezierten nur unwesentlich zu Gunsten der R1-Resektion unterscheiden. Rund 42% der R0-Resezierten überlebten 5 Jahre, bei den R1- bzw. R2-Resezierten waren es 15,6% und 12,2% (Meister 1986).

Wie in den Ergebnissen dargestellt, hatte auch bei uns die Qualität der Resektion im Sinne des postoperativen R-Status erheblichen Einfluß auf das Überleben. Die R0-Rate kann allerdings nur in den lokal begrenzten Stadien I bis III die Thoraxchirurgie bewerten. Im systemischen Stadium IV ist auch die R-Klassifikation nicht mehr lokal definiert und kann somit den lokalen Behandlungserfolg nicht abbilden. Bei zwei- und mehrzeitigen kurativ intendierten Therapien von Primarium und Metastasen muß immer, mit Ausnahme der letzten eine R2-Situation dokumentiert werden. Lediglich nach der letzten Behandlung kann eine R0-Situation vorliegen.

Anders als in der Untersuchung von Meister hatten unsere Patienten, die R1-reseziert worden waren eine zwar statistisch nicht signifikanten, jedoch schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als R2-resezierte und auch solcher, bei denen der Residualtumorstatus nicht bestimmt oder erfasst worden war. Wir führen diesen Umstand darauf zurück, dass R1-resezierte Patienten insbesondere in den Stadien II und III per se als nicht in sano reseziert eine schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit und darüber hinaus nicht in dem erforderlichen Maß die indizierte Nachbehandlung erhalten haben, sei es aus funktionellen oder persönlichen Gründen seitens des Patienten, z.T. auch aus organisatorischen Gründen seitens der Nachsorge.

Wir sind deshalb der Meinung, dass die Tumornachsorge gerade der thoraxchirurgisch

behandelten und insbesondere nicht R0 resezierten Patienten in die Hände von onkologisch spezialisierten, niedergelassenen Praxen und klinischen Zentren gehört.

Wir haben bewusst die Überlebenszeitanalyse nicht altersadjustiert vorgenommen, die Operationsletalität, R1- bzw. 2- und x-Resektionen nicht ausgeschlossen und auch den nicht tumorbedingten Tod mit einbezogen, um ein realistisches Bild vom Überleben unserer Patienten zu zeichnen.

Gerade bei Ausschluß eines relevanten Anteils von R1-, R2- und Rx-Resektionen mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit resultiert ein besseres Überleben, wenn nur R0 für die Überlebenszeitanalyse gewertet wird. Dieser Effekt ist in den Stadien am größten, in denen am häufigsten mit Nicht- R0-Resektionen gerechnet werden muß.

6.7.4. Überleben nach dem Stadium

In unserer Untersuchung hatten Lungenkarzinompatienten im Stadium Ia eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier von 57,9%, im Stadium Ib von 49,5%, im Stadium IIa von 26,2%, im Stadium IIb von 43,8%, im Stadium IIIa von 29,4%, im Stadium IIIb von 34,6% und im Stadium IV von 22,2%. Das mittlere Überleben lag in der genannten Reihenfolge der Stadien bei 69, 59, 36, 44, 23, 28 und 22 Monaten. Bei der Zusammenfassung in die Hauptstadien überlebten Patienten im Stadium I zu 53,5%, im Stadium II zu 41,8%, im Stadium III zu 31,4% und im Stadium IV zu 22,2% entsprechend einem mittleren Überleben von 66, 40, 26 und 22 Monaten.

Wilde sah im Stadium I, dass 48,7% der Patienten 5 Jahre überlebten, im Stadium II 38,7% und im Stadium III 25% (Wilde et al. 1990).

Höpker und Lüllig registrierten ein 5-Jahresüberleben im Stadium I bei 54%, im Stadium II bei 51%, im Stadium III bei 20% und im Stadium IV bei keinem ihrer Patienten (Höpker und Lüllig 1987). Es werden keine Aussagen darüber gemacht, ob die Patienten ausschließlich tumorbedingt verstarben, die Operations- bzw. 30-Tage-Letalität ausgeschlossen und ob die Überlebenswahrscheinlichkeit altersadjustiert berechnet wurde. Ihr Patientenkollektiv war jünger als unseres, hatte allerdings auch eine geringere natürliche Lebenserwartung.

Meister gibt für das Stadium I eine 5-Jahresüberlebensrate von 46%, für das Stadium II von 28% und das Stadium III von 16% an (Meister 1986).

Hohenberger beobachtete im Stadium I, dass 48% und im Stadium II 27% der operierten Patienten 5 Jahre überlebten. Das Überleben der Patienten in den Stadien III und IV wurde nicht differenziert und eine 5-Jahresüberlebensrate für beide Stadien von 18% angegeben (Hohenberger 2002).

Beide Arbeiten schlossen die postoperative Letalität nicht aus und die Berechnung erfolgte altersadjustiert. Nicht angegeben wurde, ob die für die Berechnung gewerteten Patienten R0-reseziert worden waren und ob sie ausschließlich tumorbedingt verstarben.

Schirren gab die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im Stadium I mit 59%, im Stadium II 42%, IIIa 26%, IIIb 19% und im Stadium IV immerhin mit 14% an (Schirren et al. 1998).

Bei Goya überlebten im histopathologisch bestätigten Stadium Ia 79,5%, im Stadium Ib 60,1%, im Stadium IIa 59, 9%, im Stadium IIb 42,2%, im Stadium IIIa 29,8%, im Stadium IIIb 19,3% und 20,0% im Stadium IV (Goya et al. 2005). Leider liegen keine Angaben dazu vor, inwiefern Patienten mit einer R1- bzw. R2-Resektion bewertet wurden.

Pfannschmidt beschreibt ein 5-Jahresüberleben im Stadium Ia von 68,5%, Ib 66,6%, IIa 55,3%, IIb 49,0%, IIIa 35,8%, IIIb 35,4% und im Stadium IV nicht definierbar (3-Jahresüberleben 33,1%). Für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden nur Patienten gewertet, die lokal R0 reseziert worden waren (Pfannschmidt et al. 2006). Ob die Berechnung altersadjustiert erfolgte, die Operationsletalität und ein nicht tumorbedingter Tod einbezogen wurde, kann man aus dieser wie auch der Arbeit von Goya nicht entnehmen.

6.7.5. Überleben nach einer PET-CT-Diagnostik

Bei Chee profitieren Patienten in den Stadien I und II nicht von einem präoperativen FDG-PET. Im Stadium I liegt die 5-Jahresüberlebensrate der mit PET diagnostizierten Patienten vergleichbar bei der der konventionell diagnostizierten um 40%. Im Stadium II schneidet die PET-Gruppe sogar tendenziell schlechter ab. Nur im Stadium III deutlich, weniger auch im Stadium IV ist durch die FDG-PET-Diagnostik ein Überlebensvorteil nachweisbar. Chee macht für seine Beobachtungen zum Teil das Will-Rogers-Phänomen verantwortlich. Dieses beschreibt, dass sich durch veränderte diagnostische Verfahren die Zuordnung von Patienten zu Krankheitsstadien verschiebt und sich dadurch bei stadienadjustiert gleicher Therapie statistisch deren Erfolgsaussichten verändern (Goya et al. 2005).

Insgesamt hatten unsere Patienten, die präoperativ mittels FDG-PET-CT untersucht worden waren ein statistisch nicht relevantes, schlechteres Überleben als konventionell diagnostizierte. Wir führen diesen Umstand auf eine Negativ-Auslese in der Diagnostik und Therapie solitärer pulmonaler Rundherde zurück (Hellwig et al. 2009). Ziel einer jeden, neuen diagnostischen Methode ist es immer, Patienten, die bisher nicht der Erfolg versprechendsten Therapie zugeführt werden konnten, dahingehend zu selektionieren. Insbesondere in der Anfangszeit der Einführung der FDG-PET-CT-Diagnostik kamen so eher Patienten in deren Genuss, die ansonsten nicht thoraxchirurgisch behandelt worden wären. (Behr et al. 2006, Lindner und Strauss 2006, Martins und Pereira 1999, Volpino et al. 2007)

Wir fanden den größten, allerdings auch nicht relevanten Überlebensvorteil bei Patienten, die präoperativ in den Stadien IIb, IIIa und b mittels FDG-PET-CT untersucht worden waren. Im Stadium IV profitierten unsere Patienten gemessen am Überleben nicht. Im Stadium Ia schnitten die Patienten mit einem präoperativen FDG-PET-CT signifikant schlechter ab.

Selbstverständlich ist die Stadienmigration durch die Einführung des FDG-PET-CT 1998 auch bei uns präsent.

Patienten in den Stadien I und II wurden in unserer Klinik gerade deshalb mittels PET diagnostiziert, weil sie schlechte Voraussetzungen für eine Thorakotomie hatten, die auch ohne Lungenresektion die Lungenfunktion erheblich kompromittiert. Weit häufiger waren allerdings Patienten in den Stadien III und IV mittels FDG-PET-CT untersucht worden. Bei diesen Patienten ging es weniger um den Lungenfunktionsverlust, als um den therapeutischen Gewinn durch die zu erwartende Tumorfreiheit.

Die Negativ-Auslese durch die FDG-PET-CT-Diagnostik im Stadium I (solitäre pulmonale Raumforderung) gilt es künftig zu minimieren, die Positiv-Auslese in den Stadien II und III, aber auch im Stadium IV noch mehr für die Patienten zu nutzen. Durch die routinemäßige Anwendung im Staging jedes Lungenkarzinompatienten wäre jegliche Selektion ausgeschlossen.

7. Schlussfolgerungen

Am Beispiel der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka konnten wir zeigen, dass die routinemäßig von klinischen Krebsregistern erfassten Daten operierter Lungenkarzinompatienten durchaus geeignet sind, die Ergebnisqualität zu beschreiben. Hinsichtlich der Patientenauswahl, dem operativen Spektrum und dem Einsatz moderner diagnostischer Verfahren sowie dem Überleben wurde weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur gefunden.

Als Voraussetzung für die Beurteilung einer medizinischen Einrichtung muß die Rate der an klinische Krebsregister gemeldeten Patienten bekannt sein. Da immer weniger Thoraxchirurgien in Deutschland in der Lage sind, ihre operierten Lungenkarzinompatienten selbst im Verlauf zu beobachten, ist es sinnvoll, deren Patientendaten auch bei einem überregionalen Einzugsgebiet standardmäßig an das für die Region der Klinik zuständige Krebsregister weiterzuleiten um Doppelerfassungen und Fehler im Datenabgleich mit anderen Tumor- oder Sterberegistern zu vermeiden. Nur eine hohe Melderate kann die mit der Patientenerfassung verbundene Selektion minimieren und stellt so die Vergleichbarkeit zu anderen Thoraxchirurgien her.

Unsere in kurativer Intention operierten Patienten im Stadium IV hatten keine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als im Stadium III. Interdisziplinär behandelte Patienten mit einer solitären Hirn-Metastase hatten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36% sogar eine etwas bessere Prognose als Patienten im Stadium III. Auch Patienten mit pulmonalen oder adrenalen Metastasen hatten bei radikaler Resektion des Primarius länger überlebt als in der Literatur beschrieben. Lediglich für Patienten mit einer Skelettmastase fand sich kein auf die Thoraxchirurgie zu begründender Überlebensvorteil.

Mit Ausnahme des Karzinoides hatte keine andere histologische Entität einschließlich des Kleinzellers einen signifikanten Einfluß auf das unterschiedliche Überleben unserer operierten Lungenkarzinompatienten. Vor diesem Hintergrund ist der primäre Ausschluß von Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom von einer Operation nicht zu rechtfertigen.

R1-resezierte Patienten hatten in unserer Untersuchung gegenüber R0-, R2- oder Rx-Resezierten die schlechteste Aussicht, 5 Jahre zu überleben. Wir führen diesen Umstand darauf zurück, dass R1-resezierte Patienten neben der per se schlechteren Prognose als nicht in sano operiert insbesondere in den Stadien II und III nicht in dem erforderlichen Maß die indizierte Nachbehandlung erhalten haben, sei es aus funktionellen oder persönlichen Gründen seitens des Patienten, z.T. auch aus organisatorischen Gründen seitens der Nachsorge. Wir sind deshalb der Meinung, dass die Tumornachsorge gerade der thoraxchirurgisch behandelten und insbesondere nicht R0 resezierten Patienten in die Hände von spezialisierten niedergelassenen Praxen und klinischen Zentren gehört.

Von einer FDG-PET-CT-Diagnostik profitierten Lungenkarzinom-Patienten, die in den Stadien IIb, IIIa und IIIb zur Operation kamen. Nur für Patienten im Stadium Ia zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben, wenn diese präoperativ mittels FDG-PET-CT untersucht worden waren. Dieser Umstand war anhand der an das Tumorzentrum Erfurt e.V. gemeldeten Daten nicht aufzuklären. Wir machen dafür eine Negativ-Auslese in der solitären Rundherd-Diagnostik durch FDG-PET-CT pro operationem bei Patienten, die ansonsten nicht thoraxchirurgisch therapiert worden wären und statistische Effekte im Sinne des Will-Rogers-Phänomens verantwortlich. Hierzu sind allerdings noch weitere Untersuchungen erforderlich.

Die Ergebnisse insbesondere im Stadium IV und beim Kleinzeller sind vor allem darauf zurückzuführen, dass in unserer Klinik mit einer langen Tradition die Befunde aller Lungenkarzinompatienten interdisziplinär beurteilt werden und darauf beruhende Behandlungskonzepte erarbeitet werden. Die FDG-PET-CT-Diagnostik stellt dabei eine überaus sinnvolle Bereicherung in der Entscheidungsfindung dar.

Kein Lungenkarzinompatient darf - auch im Verlauf - allein aufgrund des histologischen Tumortypes oder des klinischen Stadiums von einer der Behandlungsoptionen Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie ausgeschlossen werden. Das interdisziplinäre Tumor-Board in einer kollegialen Atmosphäre sichert am ehesten das Interesse unserer Patienten nach Heilung und einem langen Überleben.

8. Literatur und Quellenverzeichnis

- Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, Carter HW. 1982. A comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer*, 50 (10):2079-2088.
- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C. 2008. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Aufl. Berlin: Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- Becher H, Wahrendorf J. 1998. Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 35-48.
- Beckmann G, Flentje M. 2006. Aktuelle Aspekte in der Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, Stadium IIIB. *Atemw-Lungenkrkh*, 32 (3):89-94.
- Behr J, Eibel R, Engelke C, Gallenberger S, Hauck RW, Häußinger K, Heuck A, Huber R, Spiethoff T, Wieder H, Zimmermann F. 2006. Diagnostik des Lungenkarzinoms. In: Huber R, Hrsg. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag.
- Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H. 2006. Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Aufl. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Robert-Koch-Institut.
- Bittmann I, Müller-Höcker J. 2006. Pathomorphologie der Lungenkarzinome. In: Huber R, Hrsg. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag, 56-65.
- BRD. 1993. Gesetz zur Strukturreform im Gesundheitswesen (Gesundheits-Reformgesetz - GRG).
- BRD. 1994. Gesetz über Krebsregister (Krebsregistergesetz-KRG). *Bundesgesetzblatt I (BGBl I)*:3351.
- BRD. 1999. GKVRefG 2000 "GKV-Gesundheitsreformgesetz 2000 vom 22. Dezember 1999 (BGBl. I S. 2626)" Berlin:
- BRD. 2002. GKVRefG 2000 "GKV-Gesundheitsreformgesetz 2000 vom 22. Dezember 1999 (BGBl. I S. 2626), geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 15. Februar 2002 (BGBl. I S. 684)" Berlin:
- BRD. 2007. Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG)). *Bundesgesetzblatt Teil I*, Nr. 11:378-473.
- Bundesländer, (Ost), Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen. 1999. Staatsvertrag über das Fortbestehen des Krebsregistergesetzes
- Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. 2006. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 1 (7):611-621.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. 2007a. Predictors of survival and disease-free survival in patients with resected N1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 84 (1):182-188; discussion 189-190.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. 2007b. When is it best to repeat a 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan on patients with non-small cell lung cancer who have received neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Thorac Surg*, 84 (4):1092-1097.

- Chee KG, Nguyen DV, Brown M, Gandara DR, Wun T, Lara PN, Jr. 2008. Positron emission tomography and improved survival in patients with lung cancer: the Will Rogers phenomenon revisited. *Arch Intern Med*, 168 (14):1541-1549.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. 2007a. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32 (1):1-8.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller D, Lerut T, Weder W. 2007b. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol*, 2 (4):357-361.
- Decoster L, Schallier D, Everaert H, Nieboer K, Meysman M, Neyns B, De Mey J, De Greve J. 2008. Complete metabolic tumour response, assessed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET), after induction chemotherapy predicts a favourable outcome in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 62 (1):55-61.
- Doll J, Zaers J, Trojan H, Bellemann ME, Adam LE, Haberkorn U, Brix G. 1998. [Optimization of PET image quality by means of 3D data acquisition and iterative image reconstruction]. *Nuklearmedizin*, 37 (2):62-67.
- Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. 2008. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 26 (7):1128-1134.
- Drings P. 1998. Strategie der Diagnostik und des Stagings. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 118-128.
- Drings P, Manegold C. 1998. Chemotherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 296-309.
- Drings P, Dienemann H, Otto HF, Wannenmacher M, Becker H, Hoffmann H, Hofmann WJ, Manegold C, Zierhut D. 2000. *Die bösartigen Tumoren von Lunge, Pleura und Thymus. Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 3. vollständig überarbeitete Auflage Aufl.: Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim.
- Dudeck J, Wagner G, Grundmann E, Hermanek P, Hrsg. 1999. *Basisdokumentation für Tumorkranke*. 5. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag.
- Duysinx B, Corhay JL, Larock MP, Nguyen D, Bury T, Hustinx R, Louis R. 2008. Prognostic value of metabolic imaging in non-small cell lung cancers with neoplastic pleural effusion. *Nucl Med Commun*, 29 (11):982-986.
- Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. 2007a. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 176 (1):36-41.
- Eberhardt W, Gauler T, Pottgen C, Krbek T, Korfee S, Stamatis G, Stuschke M. 2007b. Multimodality treatment of stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2 (5 Suppl):S35-36.
- Göbel H. 2007. Was leisten klinische Krebsregister für die Qualitätssicherung, Versorgungsforschung und Epidemiologie. *Ärzteblatt Thüringen*, 6:355-357.
- Göbel H, Fernschild K, Götze R, Altendorf-Hofmann A, Wackes M. 2007. Überleben nach Krebs. Sachbericht der Tumorzentren in Thüringen. *Malignesolide Organtumoren*. 1996 - 2005. Erfurt Gera Jena Nordhausen Suhl: Thüringer Tumorzentren.
- Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, Shriki J, Meyers BF, Zoole J, Gao F, Dehdashti F, Patterson A, Siegel BA, Govindan R. 2008. Prognostic value of preoperative positron emission tomography in resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 3 (2):130-134.

- Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R, Sohara Y, Miya T, Miyaoka E. 2005. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer*, 50 (2):227-234.
- Greco FA, Hainsworth JD. 1997. Multidisciplinary approach to potentially curable non-small cell carcinoma of the lung. *Oncology (Williston Park)*, 11 (1):27-36; discussion 41, 44, 49.
- Gu LJ, Wang WJ. 2006. [Comparative study of video-assisted thoracoscopic surgery vs thoracic tube drainage in synthetic therapy for malignant pleural effusion secondary to non-small cell lung cancer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 26 (7):1023-1026.
- Guhlmann CA, Reske SN. 1999. PET in der Onkologie-klinische Indikationen: Ergebnisse der 2. Deutsche Konsensuskonferenz Forum-DKD.
- Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, Poncelet AJ. 2008. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 33 (5):819-823.
- Häußinger K, Gamarra F, Hautmann H, Kohlhäufel M, Stanzel F. 2006. Das frühe Lungenkarzinom. In: Huber R, Hrsg. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag, 66-70.
- Hellwig D, Baum RP, Kirsch CM. 2009. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer. *Nuklearmedizin*, 48:59-69.
- Hermanek P, Sobin LH. 1987. Lungentumoren (ICD-O 162). In: Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G, Hrsg. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 4. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Herth FJ, Krasnik M, Vilmann P. 2006. EBUS-TBNA for the diagnosis and staging of lung cancer. *Endoscopy*, 38 Suppl 1:S101-105.
- Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE, 2nd, Patz EF, Jr. 2008. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 26 (9):1459-1464.
- Hoffmann H, Dienemann H, Passlick B. 2006. Chirurgische Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms Stadium I/II. *Onkologe*, 12:72-73.
- Hohenberger W. 2002. Lungentumoren. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Hrsg. *Chirurgische Onkologie*. 1. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 142-188.
- Hohls M, Sauerbrei W, Hasse J, Stoelben E. 2002. Postoperative Sterblichkeit beim Bronchialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*, 16:293-299.
- Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, Forquer JA, Lin PF, Lo SS, Timmerman RD, McGarry RC. 2007. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 56 (2):229-234.
- Höpker W-W, Lüllig H. 1987. Lungenkarzinom. Resektion, Morphologie und Prognose. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.
- Howington JA. 2007. The role of VATS for staging and diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 19 (3):212-216.
- Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. 2002. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 21 (2):348-351.
- Huster E, Keller A, Koschany K, Sattler B, Vopel J-U. 2007. Lehrmaterial zur Aktualisierung von Kenntnissen und Fachkunde im Strahlenschutz in der Medizin. Ilmenau: Strahlenschutzseminar in Thüringen e.V.
- Kaplan EL, Meier P. 1958. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc*, 53:457-481.

- Katalinic A, Bertz J, Stegmaier C. 2004. Epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.
- Kiernan PD, Graling PR, Hetrick VL, Vaughan BE, Sheridan MJ, Lee JK. 2004. A pragmatic and successful approach to treating nonsmall-cell lung carcinoma. *AORN J*, 80 (5):840-857; quiz 859-862.
- Knopp MV, Bischoff H. 1998. Positronenemissionstomographie. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 191-201.
- Knopp MV, Hawighorst H, Flömer F. 1998. Magnetresonanztomographie. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 180-190.
- Kohlhäufel M, Häußinger K. 2006. Ätiologie und Epidemiologie des Lungenkarzinoms. In: Huber R, Hrsg. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag.
- Kukreja J, Jaklitsch MT. 2003. Section IV: selective use of neoadjuvant therapy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 15 (2):187-196.
- Laack E, Hossfeld DK. 2000. Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dt Ärzteblatt*, 97 (7):373-384.
- Läwen A. 1951. Die Chirurgie des Thorax und der Brustdrüse. In: Gohrbandt E, Redwitz Ev, Sauerbruch F, Hrsg. Lehrbuch der Chirurgie. 10. Aufl. Jena: Verlag Gustav Fischer, 495.
- Lindner M, Strauss T. 2006. Chirurgie von Lungenmetastasen. In: Huber R, Hrsg. Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag, 78-84.
- Ludwig C, Hasse J, Olschewski M, Stoelben E. 2004. Früh- und Spätergebnisse nach Pneumonektomie und Manschettenlobektomie nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome im Stadium I-IIIa. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*, 18:268-274.
- Manegold C, Drings P. 1998. Chemotherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 310-328.
- Manegold C, Flentje M. 1998. Nichtoperative Behandlung von Lungenmetastasen solider Tumoren. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 670-680.
- Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, Vasilescu MD, Maxant G, Buggenhout A, Wihlm JM, Massard G. 2007. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg*, 31 (2):181-185.
- Martins SJ, Pereira JR. 1999. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*, 22 (5):453-457.
- Matthys H. 2001. Klinische Pneumologie. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag.
- Meister R. 1986. Maligne Lungentumoren. In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J, Hrsg. Chirurgische Onkologie. 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo: Springer-Verlag, 245-291.
- Modelmog D, Rahlenbeck S, Trichopoulos D. 1992. Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. *Cancer Causes Control*, 3 (6):541-546.
- Mountain CF. 1986. A new international staging system for lung cancer. *Chest*, 89 (4 Suppl):225S-233S.
- Mountain CF. 1987. The new International Staging System for Lung Cancer. *Surg Clin North Am*, 67 (5):925-935.

- Mountain CF. 1997. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 111 (6):1710-1717.
- Mountain CF, Dresler CM. 1997. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 111 (6):1718-1723.
- Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, Chamberlain DW, Coulson WF, Page DL, Victor TA, Weiland LH. 1987. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol*, 35 (3):147-156.
- Müller K-M, Fisseler-Eckhoff A. 1998. Pathologie der Lungentumoren. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 3-34.
- Newiger. 1998. PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag.
- Passlick B. 2003. Initial surgical staging of lung cancer. *Lung Cancer*, 42 Suppl 1:S21-25.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Bulzebruck H, Dienemann H. 2006. [Prognosis after complete surgical resection for non-small cell lung cancer based on the staging classification]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131 (47):2643-2648.
- Präuer HW, Hatz R, Thetter O. 2006. Chirurgische Behandlung des Lungenkarzinoms. In: Huber R, Hrsg. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag, 71-77.
- Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. 1985. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol*, 16 (6):569-579.
- Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT, 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N. 2007. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132 (3 Suppl):314S-323S.
- Schirren J, Muley T, Schneider P, Latzke L, Bülzebruck H, Vogt-Moykopf I. 1998. Chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 232-269.
- Schirren J, Wassenberg D, Krysa S, Branscheid D, di Rienzo G, Drings P, Vogt-Moykopf I. 1994. [Surgery of lung metastasis--indications, results and prognostic factors as an interdisciplinary concept]. *Pneumologie*, 48 (7):469-474.
- Schmidt M. 2006. Adjuvante Chemotherapie nach kurativer Operation eines NSCLC. *Atemw-Lungenkrkh*, 32 (3):95-98.
- Schneider P, Schirren J, Vogt-Moykopf I. 1998. Tracheatumoren und Tumoren der Bifurkation. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 395-410.
- Schön D, Bertz J, Görsch B, Haberland J, Kurth B-M. 2004. Die Dachdokumentation Krebs. Eine Surveillance-Einrichtung der Krebsregistrierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 47:429-436.
- Schraube P, Kimmig B, Latz D, Flentje M, Wannenmacher M. 1998. Radiotherapie des Bronchialkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 277-295.
- Schulz V. 1998. Präoperative Funktionsdiagnostik. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 202-216.
- Schwarze E-W, Pawlitschko J. 2003. Autopsie in Deutschland: Derzeitiger Stand, Gründe für den Rückgang der Obduktionszahlen und deren Folgen. *Dtsch Arztebl*, 100 (43):2802-2808.

- Semik M, Riesenbeck D, Rübe C, Thomas M, Trösch F, Sauerland MC, Willich N, Scheld HH. 2000. Das Lymphknoten-Metastasierungsmuster des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Stadium III Primärstaging-Befunde einer Phase-III Therapieoptimierungsstudie. *Z Herz- Thorax-Gefäßschir*, 14:38-43.
- Serke M, Schonfeld N. 2007. [Diagnosis and staging of lung cancer]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 (21):1165-1169.
- Sunder-Plassmann L. 2006. Maligne Lungentumoren. In: Sievert JR, Rothmund M, Schumpelick V, Hrsg. *Praxis der Viszeralchirurgie*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 367-391.
- Sunder-Plassmann L, Dienemann H, Heberer G. 1991. Lunge. In: Heberer G, Schildberg FW, Sunder-Plassmann L, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Lunge und Mediastinum - Anatomie Diagnostik Indikationen Technik Ergebnisse*. Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest: Springer Verlag, 396-484.
- Takeda S, Maeda H, Okada T, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Sawabata N, Ohta M. 2006. Results of pulmonary resection following neoadjuvant therapy for locally advanced (IIIA-IIIB) lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 30 (1):184-189.
- Thomas M, Stuschke M, Stamatis G. 2007. Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J, Hrsg. *Therapiekonzepte Onkologie*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 588-614.
- Toomes H. 1998a. Metastasenchirurgie Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- Toomes H. 1998b. Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
- van Kaick G, Bahner ML. 1998. Computertomographie. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 165-179.
- Vansteenkiste J, Doooms C. 2007. Positron emission tomography in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 19 (2):78-83.
- Volpino P, Cangemi R, Fiori E, Cangemi B, De Cesare A, Corsi N, Di Cello T, Cangemi V. 2007. Risk of mortality from cardiovascular and respiratory causes in patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to follow-up after lung resection for non-small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 48 (3):375-383.
- WHO. 1999. Histological typing of lung and pleural tumors
In: WHO, Hrsg. *International histological classification of Tumours*. 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Wiedemann K, Diestelhorst C. 1998. Anästhesiologische Probleme in der Thoraxchirurgie bei Malignomträgern. In: Drings P, Vogt-Moykopf I, Hrsg. *Thoraxtumoren : Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 217-231.
- Wilde J, Haenselt V, Luft D, Luft P, Welker L. 1990. [The relationship of histological type and tumor location to prognosis in 1000 patients with lung resection with special reference to adenocarcinoma]. *Pneumologie*, 44 (12):1287-1293.
- Witte B, Hurtgen M. 2008. [Video-assisted mediastinoscopic surgery]. *Chirurg*, 79 (1):45-49.
- Witte B, Wolf M, Huertgen M, Toomes H. 2006. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg*, 82 (5):1821-1827.
- Wittekind C, Wagner G. 1997. Lunge (ICD-O C34). In: Wittekind C, Wagner G, Hrsg. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
- Wittekind C, Tischoff I. 2004. [Tumor classifications]. *Pathologe*, 25 (6):481-490.

- Wittekind C, Gradistanac T. 2004. [Is autopsy, the oldest tool of quality assurance, obsolete?]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 98 (9-10):715-720.
- Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F. 2002. Lungen- und Pleuratumoren. In: Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F, Hrsg. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg New York ...: Springer Verlag.
- Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. 2005. Lungen- und Pleuratumoren. *TNM-Atlas*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Wolf M. 2007. Kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J, Hrsg. *Therapiekonzepte Onkologie*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 538-587.
- Zhang ZJ, Chen JH, Meng L, Du JJ, Zhang L, Liu Y, Dai HH. 2007. 18F-FDG uptake as a biologic factor predicting outcome in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*, 120 (2):125-131.
- Ziegler S. 1999. Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle. In: Wieler HJ, Hrsg. *PET in der klinischen Onkologie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Zimmermann FB, Schottdorf EM, Pöllinger B, Lindner H. 2006. Strahlentherapie. In: Huber R, Hrsg. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. 7. Aufl. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag, 85-105.

9. Anhang

9.1. Lebenslauf

Thomas Knöfel geb.: 1. Februar 1967 in Erfurt
wohnhaf in D-99334 Riechheim Am Bühlchen 22
verheiratet mit Uta Knöfel, geb. Weigelt
Eltern **Mutter:** Herta Lendrich, geb. Rößler
Vater: Fritz Lendrich
Schul Ausbildung **Mittlere Reife** 1983 an der „Julius Fucik“-Oberschule Erfurt
Abitur 1985 an der erweiterten Oberschule „Humboldt“ Erfurt
Wehrdienst 1985 bis 1988 (DDR)
Studium **Vorklinik** 1988 bis 1990 an der Karl-Marx-Universität Leipzig
Klinik 1990 bis 1993 an der Medizinischen Hochschule Erfurt
Praktisches Jahr 1993 bis 1994 in den
Kliniken der Medizinischen Hochschule Erfurt
Studienabschluß 1994 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit dem
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Prädikat: „gut“)
Arzt im Praktikum 1994 bis 1996 an der Klinik und Poliklinik für Orthopädie des
Klinikum Erfurt
Arzt in Weiterbildung 1. Mai 1996 bis 30. September 2000 Arzt in Weiterbildung an
der Abteilung für Chirurgie der
„R. Elle“-Waldkrankenhaus gGmbH Eisenberg
1. Oktober bis 31. Oktober 2000 Arzt in Weiterbildung an der
Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie der Südharz-
Klinikum gGmbH
1. November 2000 bis 28.2.2003 Arzt in Weiterbildung an der
Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der HELIOS Klinikum
Erfurt GmbH
Facharzt für Chirurgie 5. Februar 2003 (LÄK Thüringen)
Weiterbildung zur Subspezialisierung Thoraxchirurgie
1. März 2003 bis 31. März 2005 an der Klinik für Thorax- und
Gefäßchirurgie der HELIOS Klinikum Erfurt GmbH
1. April 2005 bis 31.12.2006 an der Klinik für Thorax- und
Gefäßchirurgie der Zentralklinik Bad Berka
Facharzt für Thoraxchirurgie
23. Januar 2007 (LÄK Thüringen)
derzeit Weiterbildung zur Subspezialisierung Gefäßchirurgie
an der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Zentralklinik
Bad Berka

Riechheim, 21. März 2010

Thomas Knöfel

9.2. Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht zustande gekommen, hätte es die folgenden Personen nicht gegeben.

Mein Chefarzt, Herr Prof. Dr. med. habil. Norbert Presselt hat mich auf dieses Thema aufmerksam gemacht und es mir freundlicherweise für die Umsetzung als Promotion überlassen. Er hat mir in so manchem Gespräch dessen Bedeutung nahe gebracht und die Arbeit mit sanftem, jedoch stetigem Nachdruck hinsichtlich meiner Motivation begleitet.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jan Gummert danke ich, dass er über seine Professur an der Friedrich-Schiller-Universität Jena diese Promotion ermöglicht hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. habil. Bernhard Herse und Dr. med. Claus Nissel dafür, dass sie mein Interesse für die Thoraxchirurgie, insbesondere für das Bronchialkarzinom geweckt und mich in diesem chirurgischen Teilgebiet zur eigenen Urteilsfähigkeit ausgebildet haben. Auch wenn sie meine Ausbildung nicht bis zur Teilgebietsprüfung begleiten konnten, haben ihre menschliche, ihre kollegiale und immer die Interessen der Patienten vertretende Art meinen Werdegang ganz wesentlich mitbestimmt.

Auf den Rat von Herrn Dr. med. Andre Renner konnte ich jederzeit zurückgreifen. Seiner Erfahrung und Kompetenz bei der Erstellung wissenschaftlicher Arbeiten ist zu verdanken, dass ich diese Promotion innerhalb der vergangenen 2 Jahre zum Abschluß bringen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Hubert Göbel und seinem Team. Ohne seine bzw. ihre Hilfe wären die Tiefen der Datenbank des Tumorzentrums Erfurt nicht zu durchdringen und deren Untiefen nicht zu umschiffen gewesen. Als einem meiner Lehrer in medizinischer Statistik im Medizinstudium hatte er noch so manchen, wohl zwischenzeitlich von mir wieder vergessenen Rat. Zusätzlich hat er mir die statistische Aufarbeitung der Vielzahl und außerordentlich umfänglichen Datensätze ermöglicht.

Ganz herzlich danke ich den Bibliothekarinnen der Zentralklinik Bad Berka. Die in Auftrag gegebenen Literaturrecherchen haben sie mit wirklich beeindruckendem Engagement und Verständnis für die jeweils geäußerte Eile ausgeführt.

Meine Familie, zuallererst meine Eltern, aber auch meine Geschwister haben mir mit ihrer Erziehung ermöglicht, meinen Weg soweit zu gehen und begründen damit zu einem Gutteil diese Arbeit.

In diesem Rahmen kann ich meiner Frau leider nur mit Worten für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung danken.

Ich hoffe, das gewährte Vertrauen und die Förderung, besonders aber die erfahrene Liebe auch in Zukunft zu rechtfertigen, zurück- bzw. weitergeben zu können.

9.3. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materiales sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben:

Prof. Dr. med. habil. Norbert Presselt

Univ.-Prof. Dr. med. Jan Gummert

Dr. med. Andre Renner

Dr. rer. nat. Hubert Göbel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertaion noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Riechheim, 21. März 2010

Thomas Knöfel